

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-524193

(P2003-524193A)

(43) 公表日 平成15年8月12日 (2003.8.12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特許出願 (参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	D 2 G 0 5 8
35/04		35/04	F
35/10		37/00	1 0 2
37/00	1 0 2	35/06	J

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁)

(21) 出願番号 特願2001-562662(P2001-562662)
(86) (22) 出願日 平成13年2月23日 (2001.2.23)
(85) 翻訳文提出日 平成14年8月23日 (2002.8.23)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 1 / 0 5 9 6 6
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 6 2 8 8 7
(87) 国際公開日 平成13年8月30日 (2001.8.30)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 8 4 , 3 8 1
(32) 優先日 平成12年2月23日 (2000.2.23)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 2 2 5 , 9 9 9
(32) 優先日 平成12年8月16日 (2000.8.16)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

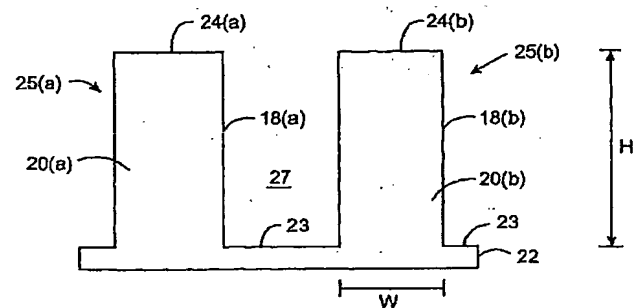
(71) 出願人 ザイオミックス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94545 ハイワード リサーチ ロード
26101
(72) 発明者 インダーミュール ピエール エフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94544 ハイワード バックウィート コ
ート 610 アpartment #1303
(72) 発明者 ソウグ フランク ジー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94002-3306 ベルモント カールモント
ドライブ 2302 アpartment #4
(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外9名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高い位置に配置されたサンプル表面を有するチップ

(57) 【要約】

本発明は、非サンプル表面であるベースと、ピラーから成るサンプル構造体を有する試験器具を提供する。本発明の一実施形態であるチップは、非サンプル表面を有するベース (22) と、少なくとも1つの構造体 (25(a), 25(b)) と、を有する。各構造体 (25(a), 25(b)) は、ピラー (20(a), 20(b)) と、非サンプル表面に対して高い位置に配置されたサンプル表面 (24(a), 24(b)) と、を有する。サンプル表面 (24(a), 24(b)) は、サンプルをディスペンサから受け取るようになっている。



BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 チップであって、

- a) 非サンプル表面を有するベースと、
- b) 少なくとも1つの構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置に配置され且つサンプルをディスペンサから受け取るようになったサンプル表面と、を有していることを特徴とするチップ。

【請求項2】 複数の構造体を有していることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項3】 複数の構造体は、アレイとして配列されてことを特徴とする請求項2記載のチップ。

【請求項4】 チップは、シリコン、酸化シリコン、ポリマー材料又はガラスのうち少なくとも1つから成ることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項5】 各構造体は、ピラー上に設けられた金属、金属酸化物、ポリマー材料又は金を更に有していることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項6】 各構造体は、ピラー上に設けられたアフィニティ構造体から成ることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項7】 各構造体は、ピラー上に設けられた単層から成ることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項8】 サンプルを更に有し、サンプルは、液体サンプルであることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項9】 サンプルを更に有し、サンプルは、液体サンプルであり、液体サンプルは、サンプル表面と相互作用することを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項10】 各構造体の側部は、疎水性であることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項11】 各構造体の側部は、親水性であることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項12】 ピラーは、凹状部分を有していることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項13】 ピラーのアスペクト比は、約0.25以上であることを特徴とする請求項記載のチップ。

【請求項14】 ピラーを通して軸方向に延びる流体通路が設けられていることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項15】 ピラーの幅は、約1.0mm以下であることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項16】 ベースは、壁及び底部によって構成されたトラフを更に有し、各構造体は、トラフの底部から延びていることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項17】 ベースは、壁及び底部によって構成されたトラフを更に有し、各構造体は、トラフの底部から延びていて、トラフの深さよりも小さい又はこれに等しい高さを有していることを特徴とする請求項記載のチップ。

【請求項18】 非サンプル表面は、サンプル表面とは異なる特性を有していることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項19】 非サンプル表面は、サンプル表面と同一の特性を有していることを特徴とする請求項1記載のチップ。

【請求項20】 流体を処理するようになったアセンブリであって、

a) 本体と、本体内に形成されており且つ流体を1又は2以上のサンプル表面に小出しするようになった少なくとも1つの流体チャネルと、を備えたディスペンサと、

b) チップと、を有し、このチップは、(i) 非サンプル表面を有するベースと、(i i) 少なくとも1つの構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置に配置され且つサンプルをディスペンサから受け取るようになったサンプル表面と、を有していることを特徴とするアセンブリ。

【請求項21】 各流体チャネルは、チップの1又は2以上の構造体を受け入れるよう協働的に構成されていることを特徴とする請求項20記載のアセンブリ。

【請求項22】 各流体チャネルは、受動弁を有していることを特徴とする請求項20記載のアセンブリ。

【請求項23】 各流体チャネルは、第1のチャネル部分及び第2のチャネル部分によって形成された受動弁を有し、第1のチャネル部分は、第2のチャネル部分よりも幅が広いことを特徴とする請求項20記載のアセンブリ。

【請求項24】 第1のチャネル部分は、第2のチャネル部分の上方に位置していることを特徴とする請求項23記載のアセンブリ。

【請求項25】 ディスペンサは、インクジェットタイプのディスペンサであることを特徴とする請求項20記載のアセンブリ。

【請求項26】 少なくとも1つの流体チャネルは水平であり、チップの構造体は、少なくとも1つの流体チャネルを構成する底壁に設けられた穴に挿入可能であることを特徴とする請求項20記載のアセンブリ。

【請求項27】 ベースは、壁及び底部によって構成されたトラフを更に有し、各構造体は、トラフの底部から延びていて、トラフの深さよりも小さく又はこれに等しい高さを有していることを特徴とする請求項20記載のアセンブリ。

【請求項28】 流体を処理する方法であって、

- a) 流体をディスペンサ内に設けられた流体チャネルに供給する段階と、
- b) 流体をチップのベース上に設けられた1又は2以上の構造体に小出しする段階と、を有し、各構造体は、ピラーを有し、且つ、非サンプル表面に対して高い位置に配置されたサンプル表面を含むことを特徴とする方法。

【請求項29】 ディスペンサは、複数の流体チャネルを有し、流体を供給する前記段階は、複数の液体を、ディスペンサ内の前記複数の液体と対応関係にある複数の流体チャネルに供給する段階から成ることを特徴とする請求項28記載の方法。

【請求項30】 ディスペンサは、複数の流体チャネルを有し、流体を供給する前記段階は、互いに異なる成分を含有した複数の互いに異なる液体を、ディスペンサの前記液体と対応関係にある複数の流体チャネルに供給する段階から成ることを特徴とする請求項28記載の方法。

【請求項31】 互いに異なる成分は、それぞれ互いに異なる分析物又は互いに異なる捕捉剤であることを特徴とする請求項30記載の方法。

【請求項32】 流体は、試薬から成ることを特徴とする請求項28記載の

方法。

【請求項33】 ディスペンサは、複数の流体チャネルを有し、流体を供給する前記段階は、互いに異なる成分を含有した複数の互いに異なる液体を、ディスペンサのそれぞれ対応関係にある複数の流体チャネルに供給する段階から成り、前記方法は、互いに異なる成分をサンプル表面に結合させる段階を更に有していることを特徴とする請求項28記載の方法。

【請求項34】 ディスペンサは、複数の流体チャネルを有し、流体を供給する前記段階は、複数の液体をディスペンサ内のそれぞれ対応関係にある複数の流体チャネルに供給する段階から成り、前記方法は、前記小出し後、複数の液体サンプルをチップのサンプル表面上に付着させる段階を更に有していることを特徴とする請求項28記載の方法。

【請求項35】 ディスペンサは、複数の流体チャネルを有し、流体を供給する前記段階は、複数の液体をディスペンサ内の前記複数の液体と対応関係にある複数の流体チャネルに供給する段階から成り、前記小出し段階は、第1の圧力をディスペンサの流体チャネル内の複数の液体に及ぼして液体を流体チャネル内の第1の受動弁まで押しやる段階と、チップの1以上のサンプル表面を流体チャネル内又は流体チャネルの端部のところに配置し、ディスペンサをチップに係合させる段階と、前記第1の圧力よりも大きな第2の圧力を流体チャネル内の複数の液体に及ぼして液体を第1の受動弁の先へ押しやってサンプル表面に接触させる段階と、前記第2の圧力よりも小さな第3の圧力を流体チャネル内の複数の液体に及ぼす段階とから成ることを特徴とする請求項28記載の方法。

【請求項36】 小出しは、液滴を生じさせないで行われることを特徴とする請求項28記載の方法。

【請求項37】 流体を処理する方法であって、

a) 複数の液体をディスペンサ内の流体チャネルにそれぞれ供給する段階を有し、流体チャネルは各々、受動弁を有し、各流体チャネル内の各液体の流れは、受動弁のところで止まり、

b) 更に、複数の構造体のサンプル表面を複数の流体チャネルに整列させる段階を有し、各構造体は、ピラーを有し、

c) 更に、サンプル表面が流体チャネル内に位置する状態又は流体チャネルの端部のところに位置決めされた状態で、サンプル表面と流体チャネル内の液体を接触させる段階を有していることを特徴とする方法。

【請求項38】 前記方法は、圧力を流体チャネル内の液体に及ぼして液体を前記受動弁の先へ押しやる段階を更に有していることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項39】 互いに異なる流体チャネル内の液体は、それぞれ互いに異なる捕捉剤を含有していることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項40】 各ピラーのアスペクト比は、約0.25以上であることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項41】 構造体は、チップ内に存在し、前記方法は、段階d)の実施後、サンプル表面が所定期間にわたって流体チャネル内又は流体チャネルの端部のところに位置することができるようにする段階と、チップとディスペンサを分離する段階とを更に有していることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項42】 構造体は、チップ内に存在し、流体チャネル内の液体は、それぞれ互いに異なる成分を含有していることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項43】 前記方法は、前記段階a)の実施前に、複数の捕捉剤をサンプル表面に結合させる段階を更に有していることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項44】 段階d)の実施後にサンプル表面上のサンプルを分析する段階を更に有していることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項45】 前記方法は、段階d)の実施後、付着した液体サンプルを用いてサンプル表面上の物質を処理する段階と、サンプル表面とディスペンサを分離する段階と、複数の流体通路を有するカバーチップをサンプル表面上にこれと整列した状態で配置する段階と、カバーチップの流体通路を通して処理済みの物質を分析装置に移送する段階とを更に有していることを特徴とする請求項37記載の方法。

【請求項46】 チップであって、

- a) 非サンプル表面を有するベースと、
- b) ベース上にアレイ状に配置された複数の構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置に配置されたサンプル表面と、を有し、サンプル表面は、サンプル表面上に位置している間に処理又は分析すべきサンプルをディスペンサから受け取るようになっていることを特徴とするチップ。

【請求項47】 チップは、サンプル表面に結合された複数のタンパク質を更に有していることを特徴とする請求項46記載のチップ。

【請求項48】 チップは、サンプル表面上に位置した複数の液体サンプルを更に有していることを特徴とする請求項46記載のチップ。

【請求項49】 各構造体は、ピラー上に設けられたアフィニティ構造体から成ることを特徴とする請求項46記載のチップ。

【請求項50】 ピラー及びベースは、シリコンから成ることを特徴とする請求項46記載のチップ。

【請求項51】 各構造体の側部は、疎水性であることを特徴とする請求項46記載のチップ。

【請求項52】 アセンブリであって、

- a) チップを有し、チップは、i) 非サンプル表面を有するベースと、i-i) ベース上にアレイ状に配置された複数の構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置に配置されたサンプル表面と、を有し、サンプル表面は、サンプル表面上に位置している間に処理又は分析すべきサンプルをディスペンサから受け取るようになっており、
- b) 更に、複数の流体チャネルを有するディスペンサを有し、各流体チャネルは、受動弁を有していることを特徴とするアセンブリ。

【請求項53】 各流体チャネルは、チップの構造体をディスペンサの流体チャネルに整列させると、2以上の受動弁を有することを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項54】 受動弁は、流体チャネルの幾何学的形状の急変部によって構成されていることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項55】 流体チャネルを構成する壁の少なくとも一部は、疎水性で

あることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項56】 流体チャネルを構成する壁の少なくとも一部は、親水性であることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項57】 各ピラーのアスペクト比は、約0.25以上であることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項58】 各構造体は、ピラー上に設けられたアフィニティ構造体から成ることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項59】 各構造体は、ピラー上に被着された金属層又は酸化物層を有することを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項60】 ピラーのアスペクト比は、約1以上であることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項61】 液体サンプルは、タンパク質を含むことを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項62】 ピラーは、シリコンから成ることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【請求項63】 ディスペンサは、半透明又は透明な材料から成ることを特徴とする請求項52記載のアセンブリ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【関連出願の引照】

本願は、2000年2月23日に出願された米国仮特許出願第60/184,381号及び2000年8月16日に提出された米国仮特許出願第60/225,999号の権益主張出願である。本願は又、ポール・ジェドウルゼジェウスキー氏等により同日に米国非仮特許出願（発明の名称：Microfluidic Devices and Methods）（代理人事件番号第020144-001510）としても出願されている（なお、本出願時点では、当該出願番号は付与されていない）。上記米国仮特許出願及び非仮特許出願の全ての開示内容全体を本明細書の一部を形成するものとして引用し、これら特許技術文献は全て、本願と同一譲渡人に譲渡されている。

【0002】

【発明の背景】

新薬の発見にあたり、潜在的な薬物候補は、化合物を所望の特性で同定することにより得られる。これら化合物は、「先行（リード）化合物（lead compound(s)）」と呼ばれる場合がある。先行化合物をいったん発見すると、先行化合物の変種を作り、潜在的な薬物候補として評価することができる。

【0003】

有用な薬物候補の発見と関連した時間を短縮するためハイスループットスクリーニング（high throughput screening : HTS）法が、従来の先行化合物同定法に取って代わりつつある。ハイスループットスクリーニング法は、多数の潜在的に所望の化合物を含むライブラリーを利用する。ライブラリー中の化合物は、夥しい数にのぼり、化学的プロセスの組合せによって作ることができる。HTS法では、化合物を1又は2以上のアッセイ（検定装置：assay）でスクリーニングして所望の特徴的な活性を呈するライブラリーメンバー（特に化学種又はサブクラス）を同定する。このように同定された化合物は、従来の「先行化合物」として役立つ場合があり、或いは、これらは治療に役立つ場合がある。

【0004】

従来のHTS法は、多くのウェル（窪み）を有するマルチウェルプレートを用いている。例えば、代表的なマルチウェルプレートは、96のウェルを有する場合がある。ウェルは各々、分析すべき互いに異なる液体サンプルを収容することができる。マルチウェルプレートを用いて、多数の種々の液体サンプルを実質的に同時に分析することができる。

【0005】

図1は、ベース17及びリム15を備えたマルチウェルプレート10の一部を示している。リム15は、ウェル16を構成するようベース17から上方に延びている。マイクロピペット11が、ウェル16の上方に位置し、液体サンプル13から成る液滴をウェル16内へ、そしてサンプル表面12上へ小出しする。液滴は、表面“S”を有する場合がある。リム15は、液体サンプル13がウェル16内にある間、これをサンプル表面12に閉じ込めてこれを分析できるようにする。

【0006】

マルチウェルプレート内のウェルの容積を減少させてプレート上のウェルの密度を増大させることが望ましい。このようにすることにより、プレート上により多くのウェルを形成存在させることができ、より多くの反応を実質的に同時に分析することができる。また、ウェルの容積を減少させると、液体サンプル容積が減少する。液体サンプル容積を減少させることにより、HTS法で必要な試薬の量が減少する。使用する試薬の量を減少させることにより、HTS法に要する費用を減少させることができる。また、液体サンプル、例えば、生物学的流体（例えば、血液）のサンプルは、いつでも容易に得られるとは限らない。少ないサンプルしか利用できない場合にアッセイ内のサンプルの量を最小に抑えることが望ましい。

【0007】

マルチウェルプレートのウェルの密度を増大させることが望ましいが、ウェルの密度は、リムがウェルに存在することにより制限される。リムを除去すると、サンプル表面を互いに密接させ、かくして、サンプル表面の密度を増大させることができる。しかしながら、リムを除去することにより、隣り合うサンプル表面

相互間には物理的なバリア又は障壁が存在しないことになる。これにより、隣り合うサンプル表面上の液体サンプルが互いに混じり合い、互いに汚染する恐れが増大する。

【0008】

また、液体サンプル容積を減少させると問題が生じる場合がある。アッセイのサイズを1ミリリットル未満の容積に減少させると、サーフェースボリューム比 (surface-to-volume ratio : S/V 比) が実質的に増大する。 S/V 比を増大させると、液体サンプル中の分析物又は捕捉剤が変質し、かくして、分析物又は捕捉剤を用いる分析又は反応に影響を及ぼす恐れが増大する。例えば、液体サンプル中のタンパク質は、液固界面及び液気界面のところで変性しがちである。タンパク質を含む液体サンプルを液滴の形態にすると、液滴は、液滴中のタンパク質の量に対して広い表面積を有する場合がある。液体サンプル中のタンパク質が液気界面に接触すると、タンパク質は変性して不活性状態になる。さらに、液体サンプルの S/V 比が増大すると、液体サンプルが蒸発する恐れも増大する。容積がマイクロリットル未満の液体は、空気に接触すると直ぐに蒸発する傾向がある。例えば、多くのマイクロリットル未満の量の液体は数秒から数分以内に蒸発する場合がある。これにより、かかる液体を分析し又は処理することは困難になる。加うるに、液体サンプルがタンパク質を含む場合、液体サンプルの液体成分の蒸発は、タンパク質に悪影響を及ぼす (例えば、これを変性させる) 場合がある。

【0009】

本発明の実施形態は、上記問題及び他の問題を解決する。

【0010】

〔発明の概要〕

本発明の一実施形態は、a) 非サンプル表面を有するベースと、b) 少なくとも1つの構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置配置され且つサンプルをディスペンサから受け取るようになったサンプル表面とを有していることを特徴とするチップに関する。

【0011】

本発明の別の実施形態は、流体を処理するようになったアセンブリであって、
a) 本体と、本体内に形成されていて且つ各々が流体を1又は2以上のサンプル表面に小出しするようになった少なくとも1つの流体チャネルとを備えたディスペンサと、b) チップと、を有し、このチップは、(i) 非サンプル表面を有するベースと、(i i) 少なくとも1つの構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置に配置され且つサンプルをディスペンサから受け取るようになったサンプル表面とを有していることを特徴とするアセンブリに関する。

【0012】

本発明の別の実施形態は、流体を処理する方法であって、a) 流体をディスペンサ内に設けられた流体チャネルに供給する段階と、b) 流体をチップのベース上に設けられた1又は2以上の構造体上に小出しする段階と、を有し、各構造体は、ピラーを有し、各構造体は、非サンプル表面に対して高い位置に配置されたサンプル表面を含んでいることを特徴とする方法に関する。

【0013】

本発明の別の実施形態は、流体を処理する方法であって、a) 複数の液体をディスペンサ内のそれぞれの流体チャネルに供給する段階を有し、流体チャネルは各々、受動弁を有し、各流体チャネル内の各液体の流れは、受動弁のところで止まり、b) 更に、複数の構造体のサンプル表面を複数の流体チャネルに整列させる段階を有し、各構造体は、ピラーを有し、c) 更に、サンプル表面が流体チャネル内に位置する状態又はサンプル表面が流体チャネルの端部のところに位置決めされた状態で、サンプル表面と流体チャネル内の液体とを接触させる段階を有していることを特徴とする方法に関する。

【0014】

本発明の別の実施形態は、a) 非サンプル表面を有するベースと、b) ベース上にアレイ状に配置された複数の構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置に配置されたサンプル表面とを有し、サンプル表面は、サンプル表面上に位置している間に処理又は分析すべきサンプルをディスペンサから受け取るようになっていることを特徴とするチップに関する。

【0015】

本発明の別の実施形態は、アセンブリであって、a) チップを有し、チップは、i) 非サンプル表面を有するベースと、i i) ベース上にアレイ状に配置された複数の構造体と、を有し、各構造体は、ピラーと、非サンプル表面に対して高い位置に配置されたサンプル表面とを有し、サンプル表面は、サンプル表面上に位置している間に処理又は分析すべきサンプルをディスペンサから受け取るようになっており、b) アセンブリは、更に、複数の流体チャネルを有するディスペンサを有し、各流体チャネルは、受動弁を有していることを特徴とするアセンブリに関する。

【0016】

上記実施形態及び他の実施形態について以下に詳細に説明する。

上記図は、本発明の実施形態を説明するために単純化されており、或いは、或る場合には縮尺通りではない特徴を有している場合がある。例えば、図2 (a) は、2つのピラーを備えたチップを示しているが、本発明の実施形態のサンプルチップは、任意適当な数のピラーを有することができる。例えば、実施形態によっては、1つのチップに付き100本以上のピラーが設けられる。

【0017】

〔詳細な説明〕

本発明の実施形態を任意の数の互いに異なる分野で用いることができる。例えば、本発明の実施形態は、製薬用途、例えば、ターゲット発見及び／又は妥当性検査のためのプロテオミク (proteomic) (等)の研究及びステージング (staging)) 又は病気の推移又は経過に関する臨床的セッティングでの診断に用いることができる。また、本発明の実施形態は、汚染要因物の追跡及び識別のための環境分析に用いることができる。学術研究環境では、本発明の実施形態を生物学的又は医学的研究に用いることができる。また、本発明の実施形態は、研究及び臨床用マイクロアレイシステム及び装置に用いてもよい。

【0018】

本発明の実施形態では、2又は3以上の成分相互の結合、結合抑止、反応又は触媒反応のような事象を分析することができる。例えば、本発明の実施形態を用

いて液体サンプル中の分析物とピラー（注状体）の表面に結合された捕捉剤との相互作用を分析できる。具体的に説明すると、本発明の実施形態を用いて、次の成分、即ち、抗体／抗原、抗体／ハプテン、エンザイム（酵素）／基質、担体タンパク質／基質、レクチン／炭水化物、レセプタ／ホルモン、レセプタ／エフェクタ、タンパク質／DNA、タンパク質／RNA、レプレッサ／インデューサ、DNA／DNA等相互間の相互作用を分析することができる。

I. ピラーを備えたチップ

本発明の一実施形態は、チップに関する。チップは、非サンプル表面を含むベースと、ピラーを有する少なくとも1つの構造体とを有するのがよい。少なくとも1つの構造体は、代表的には、チップのベース上にアレイをなしている。各構造体は、チップの非サンプル表面に対して高いところに位置した（以下、「高位置」という表現を用いる場合がある）サンプル表面を有している。構造体のサンプル表面は、ピラーの頂面に一致するのがよい。他の実施形態では、サンプル表面は、ピラー上のコーティングの上面に一致する場合がある。

【0019】

各サンプル表面は、サンプル表面上に位置している間に処理又は分析すべきサンプルを受け入れるようになっている。サンプルは、サンプル表面上に結合され、吸着され、吸収され、これと反応を生じるようになる成分であってもよく、これを含んでもよい。例えば、サンプルは、分析物及び液状媒体を含む液体であってもよい。別の例では、サンプルは、分析物それ自体であってもよい。多数のサンプル表面が各チップ上に設けられているので、本発明の実施形態では、多くのサンプルを並行して処理し又は分析することができる。

【0020】

サンプルは、サンプル表面に接触する際、液体の形態をしていてもよい。液体サンプルは、それがサンプル表面上に位置する場合、別個独立の付着物の形態をしていてもよい。任意適当な量の液体をサンプル表面上に付着させることができる。例えば、サンプル表面上に付着した液体サンプルは、約1マイクロリットル以下のオーダーであってもよい。

【0021】

他の実施形態では、サンプル表面上の液体サンプルは、約10ナノリットル以下（例えば、100ピコリットル以下）のオーダーであってもよい。さらに別の実施形態では、液体の別個独立の付着物をサンプル表面上に残しておく必要はない。例えば、捕捉剤及び液状媒体を含む液体がサンプル表面に接触してもよい。捕捉剤は、サンプル表面に結合し、実質的に液状媒体の全てをサンプル表面から除去し、後にサンプル表面のところに捕捉剤だけが残ってもよい。したがって、本発明の或る実施形態では、液状媒体を、ディスペンサからの液体がサンプル表面に接触した後、サンプル表面上に保持する必要はない。

【0022】

液体サンプルを生物学的流体、例えば、血液及び尿から得ることができる。或る実施形態では、生物学的流体は、オルガネラ（細胞器官）、例えば、細胞又は分子、例えばタンパク質及び核酸ストランド（鎖）を含む場合がある。チップを用いて生物学的流体又は生物学的分子を分析し、製造し又は処理する場合、チップは、「バイオチップ（生体素子）」と呼ばれる場合がある。

【0023】

ディスペンサによって得られる液体は、任意適当な液状媒体及び任意適当な成分を含む場合がある。適当な成分としては、分析物、捕捉剤（例えば、不動態ターゲット）及び反応体が挙げられる。適当な分析物又は捕捉剤は、性状が有機又は無機であってよく、そして、生物学的分子、例えば、ポリペプチド、DNA、RNA、mRNA、抗体、抗原等であってもよい。他の適当な分析物は、潜在的な候補薬剤である化合物であってもよい。反応体としては、サンプル表面上の他の成分と反応を起こすことができる試薬が挙げられる。適当な試薬としては、サンプル表面のところの成分を処理できる生物学的又は化学的実体（又は分子的実体）が挙げられる。例えば、試薬は、サンプル表面のところのタンパク質を展開し、その結合を切り又は派生させるエンザイム又は他の物質であるのがよい。適当な液状媒体としては、例えば、緩衝剤（例えば、酸性、中性、塩基性）、水、有機溶剤等が挙げられる。

【0024】

サンプルが載せられる高位置サンプル表面は、選択された特性を有するのがよ

い。或る実施形態では、サンプル表面を親液性にしてサンプル表面が液体サンプルを受け入れて保持しやすくするのがよい。例えば、サンプル表面を親水性にするのがよい。変形例として又は追加例として、サンプル表面は、サンプル表面上に付着した液体サンプル中の成分と結合し、これに吸着し、吸収し又は反応できる分子を有するのがよい。例えば、サンプル表面は、液体サンプル中の分析物と反応を起こすことができる1又は2以上の捕捉剤を含むのがよい。別の例では、サンプル表面は、捕捉剤それ自体を受け入れて結合できる層を有するのがよい。したがって、本発明の実施形態では、サンプル表面の性状は、サンプル構造体の変化に応じて様々であってよい。

【0025】

サンプル表面を非サンプル表面に対して高い位置にすることにより多くの利点を得られる。例えば、サンプル表面を高い位置にすることにより、隣り合う構造体上の液体サンプル相互の潜在的な液体クロス汚染（交差汚染）が最小に抑えられる。サンプル表面上の液体サンプルは、隣のサンプル表面に容易には流れない。というのは、サンプル表面は、凹みで分離されているからである。或る実施形態では、隣り合うサンプル表面上のサンプル相互間のクロス汚染は、液体サンプルをサンプル表面に閉じ込めるリムが設けられていなくても、軽減される。サンプルをこれらのそれぞれのサンプル表面に閉じ込めるのにリムは不要なので、隣り合うサンプル表面相互間の間隔を減少させることができ、かくしてサンプル表面の密度が増大する。その結果、従来方法よりもチップ1個当たりより多くの液体サンプルを処理すると共に（或いは）分析することができる。加うるに、本発明の実施形態では、僅かな液体サンプル容積を用いて使用される試薬の量を減少させることもでき、かくして、結果的に費用が安上がりになる。

【0026】

或る実施形態では、構造体の側面の側部又は一部は、サンプル表面と同一の選択された性質又はサンプル表面とは異なる選択された性質を備えるのがよい。例えば、チップのピラーの側面を、疎水性にし、ピラーのサンプル表面を親水性にしてもよい。ピラーの親水性サンプル表面は、液体サンプルを引き付け、これに対しピラーの疎水性の側面は、液体サンプルがピラーの側部を流下するのを阻止

する。したがって、或る実施形態では、液体サンプルをウェルのリムを設けないでピラーのサンプル表面に閉じ込めることができる。その結果、本発明の実施形態では、隣り合うサンプル表面相互のクロス汚染を最小に抑えると共にサンプル表面の密度を増大させることができる。

【0027】

本発明の実施形態のチップをどのように利用できるかについての例では、第1のディスペンサは、それぞれ互いに異なるタンパク質を含む多数の液体サンプルをチップのベース上の複数のピラーのサンプル表面上に付着させることができる。第1のディスペンサは、「受動弁 (passive valve)」形ディスペンサであるのがよい。受動弁形ディスペンサについては以下に詳細に説明する。この場合、互いに異なるタンパク質（これらは捕捉剤であるのがよい）は、それぞれ互いに異なるピラーの互いに異なるサンプル表面上に結合することができる。第2のディスペンサ（これは、第1のディスペンサと同一のものであってもよく、或いはこれとは異なるものであってもよい）は、分析物を含む流体をピラーのサンプル表面上に小出しすることができる。流体は、所定の期間にわたってサンプル表面と接触状態のままであるのがよく、したがって、流体中の分析物はサンプル表面上のタンパク質と相互作用（例えば、結合、反応）する時間を有することができるようになる。所定の期間は、約30秒以上（例えば、約1分以上）であるのがよい。しかしながら、この時間は、生じる特定の相互作用に応じて様々であってよい。所定期間の経過後、ピラーのサンプル表面を未結合の分析物又は反応生成物を除去するために洗浄すると共に（或いは）洗浄又は試薬液にさらすのがよい。洗浄及び（又は）試薬液は、各ピラーを、別個独立に又はまとめて、或いは、例えばフラッシングにより液体源に当てることにより取り扱うことができる。次に、サンプル表面を分析して流体中の分析物のうちどれが（もしあれば）結合タンパク質と相互作用したかどうかを判定することができる。

【0028】

分析は、任意適当な方法を用いて行うことができ、定量的であってよく、或いは定性的であってよい。サンプル表面を分析すると、例えばどの分析物がサンプル表面と結合したか及び（又は）どれほどの量の分析物がサンプル表面に結

合されたかを判定することができる。一実施形態では、蛍光性タグを流体中の分析物に取り付けるのがよく、他方サンプル表面に結合されたタンパク質は、タグが無く、或いは、別のタグを有する。分析物と結合タンパク質との結合状態は、例えば、蛍光法、蛍光偏光法、表面プラズモン共鳴法（SPR）、画像化SPR、偏光解析法又は画像化偏光解析法により観察でき又は検出できる。

【0029】

本発明の実施形態のチップをどのように利用できるかという別の例では、潜在的な薬剤候補及び複数の潜在的な薬剤候補を実質的に同時に検定することができる。例えば、合成有機化合物を、これらが互いに異なるサンプル表面上に不動化されたレセプタ族に対して抑制剤として働くことができるかどうかについて試験することができる。レセプタのための合成化合物及び結合リガンド(ligand)は、チップのサンプル表面上に付着された液体サンプル内に存在している場合がある。リガンドに対応するレセプタをサンプル表面上に不動化するのがよい。液体サンプルをサンプル表面上に付着させた後、潜在的な相互作用がリガンドとレセプタとの間で生じることができるようになる期間を置くのがよい。次に、サンプル表面を分析してリガンドがレセプタに結合しているかどうかを確認するのがよい。液体サンプル中の結合リガンドが不動化されたレセプタに結合していない場合、リガンドが省略された有機化合物は、リガンドとレセプタとの間の相互作用を抑制することができる。すると、この有機化合物を潜在的な薬剤候補として同定することができる。

【0030】

別の例では、タンパク質を含む液体サンプルをチップのサンプル構造体のサンプル表面上に付着させるのがよい。サンプル表面が液体サンプルを受け取ると、サンプル表面は、ディスペンサの流体チャネル内又はその近くに位置することができる。この時点において、各流体チャネルは、反応が生じることができる反応室として働くことができる。例えば、チップのサンプル表面が流体チャネル内又はその近くに位置している状態で、液体サンプル中の種々の他の試薬を先に付着されたサンプル上に付着させるのがよい。試薬は、先に付着された液体サンプル中のタンパク質の結合を展開し、その結合を切り又はタンパク質を派生させるこ

とができる。液体サンプル中のタンパク質を、これらが(1) サンプル表面上に位置している間、(2) サンプル表面上の液滴中にある間、或いは(3) サンプル表面が流体チャンネル内又はその近くにある間、処理することができる。次に、処理済みのタンパク質を分析装置、例えば、質量分析計に移送するのがよい。他の実施形態では、付着状態の液体サンプル中のタンパク質の結合を例えば、後で試薬を付着させないで展開し又は切ることができる。例えば、付着状態の液体サンプル中のタンパク質がもし所定期間にわたってサンプル表面上に残されていればその結合を展開し、切り又はこれを変化させることができる。

【0031】

この例及び他の例では、タンパク質について言及したが、他の化合物が反応体、触媒又はエンザイムとして働くことができる。サンプル表面に結合される成分は、反応体、触媒又はエンザイムに相当するものであってもよい。タンパク質は、例示のサンプル及び成分として本明細書において記載されており、本発明の実施形態は、タンパク質の処理又は分析には限定されない。本発明の実施形態では、任意の2つの成分相互間の相互作用を分析することができる。

【0032】

図2(a)は、本発明の実施形態のチップの断面図である。図示のチップは、ベース22及びピラー20(a)、20(b)から成るサンプル構造体25(a)、25(b)を有している。ベース22及びピラー20(a)、20(b)は、同一材料から作られた一体形構造体を形成するのがよい。変形例として、ベース22及びピラー20(a)、20(b)は、別個独立のものであってもよく、しかも異種材料で形成してもよい。各ピラー20(a)、20(b)は、単一の材料(例えば、シリコン)から成っていてもよく、或いは、互いに異なる材料の2又は3以上の部分から成っていてもよい。

【0033】

チップのベース22は、任意適当な特性を有するのがよい。例えば、チップのベース22の横方向寸法は、任意適当であってよい。例えば、或る実施形態では、ベース22の横方向寸法は、四方が約2インチ(5.08cm)以下である。他の実施形態では、ベース22の横方向寸法は、四方が2インチ以上である。ベ

ース22の非サンプル表面は全体として平らであるのがよい。しかしながら、或る実施形態では、ベース22の表面は、平らでなくてもよい。例えば、ベース22は、1又は2以上のトラフを有していてもよい。サンプル表面及びピラーを有する構造体は、トラフ内に位置してもよい。ベース22に任意適当な材料を用いることができる。適当な材料としては、ガラス、シリコン又は高分子材料が挙げられる。好ましくは、ベース22は、微細加工可能な材料、例えばシリコンから成る。

【0034】

ピラー20(a)、20(b)をベース22に対して実質的に垂直の向きに配置するのがよい。ピラー20(a)、20(b)はそれぞれ、サンプル表面24(a)、24(b)及び側面18(a)、18(b)を有している。ピラー20(a)、20(b)の側面18(a)、18(b)はそれぞれ、ピラー20(a)、20(b)のサンプル表面24(a)、24(b)を構成することができる。サンプル表面24(a)、24(b)は、ピラー20(a)、20(b)の頂面と一致するのがよく、チップの非サンプル表面23に対して高い位置に配置されている。非サンプル表面23及びサンプル表面24(a)、24(b)は、同一のコーティング又は性質を有していてもよく、或いは異なるコーティング又は異なる性質を有していてもよい。隣り合うサンプル表面24(a)、24(b)は、隣り合うピラー20(a)、20(b)及び非サンプル表面23によって形成された凹み27によって分離されている。

【0035】

ピラー20(a)、20(b)は任意適当な幾何学的形状のものであってよい。例えば、ピラーの断面(例えば、半径又は幅に沿う形状)は、円形であってもよく、多角形であってもよい。ピラー20(a)、20(b)はそれぞれ細長いものであるのがよい。細長い度合いは様々であってよいが、或る実施形態では、ピラー20(a)、20(b)のアスペクト比は、約0.25以上であるのがよい(例えば、0.25~40)。他の実施形態では、ピラーのアスペクト比は、約1.0以上であるのがよい。アスペクト比は、各ピラーの高さHとピラーの最も小さな幅Wの比として定義できる。好ましくは、各ピラーの高さは、約1ミク

ロン以上であるのがよい。例えば、各ピラーの高さは、約1～10ミクロン、又は約10～200ミクロンである。各ピラーの幅は、任意適当なものであってよく、かかる幅としては、約0.5mm以下（例えば、100ミクロン以下）である。

【0036】

液体（図示せず）は、液体の別個独立の容量の形態をなし、ピラー20（a）、20（b）のそれぞれのサンプル表面24（a）、24（b）上に存在するのがよい。液体サンプルを任意適当な方法で、任意適当なディスペンサ（図示せず）を用いてサンプル表面24（a）、24（b）上に付着させることができる。ディスペンサの流体チャネル内には1又は2以上の受動弁を設けるのがよい。受動弁を備えたディスペンサについて以下に詳細に説明する。

【0037】

液体サンプルは、分析され、反応が引き起こされ、或いはサンプル表面24（a）、24（b）上に付着される成分（例えば、分析物、ターゲット、捕捉剤）を含むのがよい。変形例として又は追加例として、液体サンプルは、後で行われる分析、検定又は処理のためにピラー20（a）、20（b）の表面上に付着されるべき成分を含んでもよい。例えば、ピラー20（a）、20（b）上の液体サンプルは、タンパク質を含むのがよい。液体サンプル中のタンパク質は、サンプル表面24（a）、24（b）に結合することができる。次に、サンプル表面24（a）、24（b）上のタンパク質を分析し、処理すると共に（或いは）後で検定し或いは分析物を捕捉するための捕捉剤として用いることができる。例えば、タンパク質をサンプル表面24（a）、24（b）に結合させた後、結合状態のタンパク質を捕捉剤として用いることができる。捕捉剤に押し付けられており且つ検定すべき分析物を含む液体は、表面24（a）、24（b）に接触することができる。次に、サンプル表面を分析して分析物がタンパク質捕捉剤に結合しているかどうかを確認することができる。

【0038】

隣り合うサンプル表面24（a）、24（b）上の液体サンプルは、隣り合う構造体相互間の凹み27によって互いに分離されている。例えば、液体サンプル

がサンプル表面24(a)から流れ出ると、液体サンプルは、隣り合う構造体相互間の凹み27に流入し、この場合、隣り合うサンプル表面24(b)上のサンプルに接触して汚染することはない。サンプルをサンプル表面24(a)、24(b)上に保持するのを助けるため、ピラー20(a)、20(b)の側面18(a)、18(b)を疎液性にするのがよく、或いは、本来的に疎水性であるのがよい。例えば、側面18(a)、18(b)を疎水性材料で被覆するのがよく、或いは、本来的に疎水性であるのがよい。他の実施形態では、ピラーの側面18(a)、18(b)も又、耐分析物結合性の材料(例えば、アルカンチオール又はポリエチレングリコール)で被覆するのがよい。非サンプル表面23も又、耐分析物結合性であるのがよく、又は、疎液性であってもよく、或いは一部又は全部がサンプル表面24(a)、24(b)と同一材料から成っていてもよい。

【0039】

或る実施形態では、ピラーは、ベース上の1又は2以上のピラーを全体的に又は部分的に包囲する1又は2以上のチャンネルを有するのがよい。かかるチャンネルの例が、米国特許出願第09/353,554号に記載されており、かかる米国特許出願は、本願と同一の譲受人に譲渡されており、かかる米国特許出願の開示内容全体を本明細書の一部を形成するものとしてここに引用する。この米国特許出願は、本発明の実施形態に用いることができる表面処理方法及び化合物表示方法も又記載している。

【0040】

サンプル構造体25(a)、25(b)の頂部領域は、1又は2以上の材料層を有するのがよい。例えば、図2(b)は、ピラー20(a)、20(b)の頂面19(a)、19(b)上に第1の層26及び第2の層29が設けられたチップの断面図である。この例では、構造体25(a)、25(b)のサンプル表面24(a)、24(b)は、第2の層29の上面に一致するのがよい。或る実施形態では、構造体25(a)、25(b)の頂部領域は、本来的に親水性であるのがよく、或いはこれらを親水性にしてもよい。以下に詳細に説明するように、親水性表面は、構造体25(a)、25(b)の頂部領域のところに位置するタンパク質に悪影響を及ぼしにくい。

【0041】

第1の層26及び第2の層29は、任意適当な厚さを持つ任意適当な材料で構成されたものであってよい。第1の層26及び第2の層29は、無機材料から成るのがよく、しかも金属又は酸化物のうち少なくとも一方、例えば金属酸化物から成るのがよい。例えば第2の層29に用いられる材料の選択（又は、任意の他の層又はピラーの頂部のところの材料の選択）は、第2の層29に結合される分子で決まる場合がある。例えば、例えばプラチナ、金及び銀のような金属は、結合剤、例えば硫黄含有結合剤（例えば、アルカンチオール又はジスルフィド結合剤）に用いるのに適しており、他方、例えば酸化シリコン又は酸化チタンのような酸化物は、例えばシランを主成分とする結合剤のような結合剤に用いるのに適している。結合剤を用いると、例えば捕捉剤のような実体をピラーに結合することができる。

【0042】

例示として挙げると、第1の層26は、付着性金属、例えばチタンから成るのがよく、厚さが約5ナノメートル以下であるのがよい。第2の層29は、貴金属、例えば金から成るのがよく、厚さが約100～約200ナノメートルであるのがよい。別の実施形態では、第1の層26は、酸化物、例えば酸化シリコン又は酸化チタンから成ってもよく、他方第2の層29は、金属（例えば貴金属）、例えば金又は銀から成ってもよい。図2（b）に示す例は、ピラー20（a）、20（b）の頂面19（a）、19（b）上に2つの材料層を示しているが、頂面19（a）、19（b）は、これらの上に3以上又は2よりも少ない数の層（例えば、1つの層）を有していてもよい。さらに、第1の層26及び第2の層29を特定の材料から成るものとして説明したが、第1の層26及び第2の層29は、材料の任意適当な組合せを有していてもよい。

【0043】

任意適当な方法を用いてピラー上に層を被着させることができる。例えば、上述の層を、種々の方法、例えば、電子ビーム又は熱ビーム蒸発法、化学的気相成長法、又はスパッタリング、又は当該技術分野で知られている任意他の適当な方法で被着することができる。

【0044】

本発明の実施形態では、アフィニティ（親和性）構造体が、単独で又は他の層と組み合わせた状態でピラー上に位置するのがよい。例えば、アフィニティ構造体は、ピラー上の酸化物又は金属層上に位置してもよく、或いは、介在層を設けずにピラー上に位置してもよい。好ましくは、アフィニティ構造体は、有機材料から成る。或る実施形態では、アフィニティ構造体は、特定の分析物（例えば、タンパク質）に結合可能な分子を含む単一の層から成るのがよい。例えば、アフィニティ構造体は、ピラー上の例えば金属又は酸化物層の表面に結合された捕捉剤の単一の層から成るのがよい。捕捉剤は例えば、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、レセプタ、DNA鎖又はフラグメント、RNA鎖又はフラグメント、アプタマー（aptamer）等から成るのがよい。捕捉剤は、共有結合又は非共有結合のメカニズムにより液状媒体中の成分に結合することができる。アフィニティ構造体（及びアフィニティ構造体の種々の要素）を用いると、ピラーの頂面（例えば、シリコン表面）とピラーの頂面に取り付けられたタンパク質との間隔を増大させることができる。この間隔は、取り付けられたタンパク質が例えばサンプル構造体の固体面に接触することにより非活性化状態になる恐れを減少させることができる。

【0045】

他の実施形態では、アフィニティ構造体は、有機薄膜、アフィニティタグ、アダプタ分子及び捕捉剤を単独で、或いは任意適当な組合せで有することができる。これらのうちの任意のものを一緒に用いる場合、有機薄膜、アフィニティタグ、アダプタ分子及び捕捉剤をアフィニティ構造体中の2又は3以上の副層（sublayer）の状態で、存在するのがよい。例えば、アフィニティ構造体は、それぞれが有機薄膜、アフィニティタグ及びアダプタ分子から成る3つの副層を有するのがよい。

【0046】

有機薄膜、アフィニティタグ及びアダプタ分子は、任意適当な特性を有するものであってよい。「有機薄膜」は、通常は有機分子から成る薄い層であり、これは代表的には厚さが約20ナノメートル以下である。好ましくは、有機薄膜は、

単層の形態である。「単層」は、厚さが1分子分の分子の層である。或る実施形態では、単層中の単層を分子が結合されている表面に対して垂直に又は角度をなして差し向けるのがよい。単層は、「カーペット」状の分子に似ている。単層中の分子は、比較的密に充填されていて、単層上に位置するタンパク質が単層の下に位置する層に接触しないようになっている。分子を単層中に互いに充填することにより、単層上のタンパク質が単層を通してサンプル構造体の固体面に接触する恐れが減少する。「アフィニティタグ」は、例えばタンパク質のような成分を直接又は間接的に不動化することができる機能的成分である。アフィニティタグとしては、有機薄膜中の分子に付いた別の官能基と官能基を有するポリペプチドが挙げられる。適当なアフィニティタグとしては、アビジン及びストレプトアビジンが挙げられる。「アダプタ」は、アフィニティタグをピラーに直接又は間接的に結合する実体であるのがよい。或る実施形態では、アダプタは、アフィニティタグと捕捉剤との間接又は直接的結合手段となるのがよい。変形例として又は追加例として、アダプタはピラーとアフィニティタグ又は捕捉剤との間接又は直接的リンクとなってもよい。捕捉剤は好ましくは、タンパク質を液体サンプルから捕捉することができる。さらに別の実施形態では、アダプタは、ピラー又はピラー上の層に直接結合することができ、そして液体サンプル中の成分、例えば分析物に結合することができる。適当なアダプタの例はビオチンである。有機薄膜、アフィニティタグ、アダプタ及び捕捉剤の他の例は、米国特許出願第09/115,455号、第09/353,215号及び第09/353,555号に記載されており、これら米国特許出願の開示内容全体を本明細書の一部を形成するものとしてここに引用する。なお、これら米国特許出願は、本願の譲受人に譲渡されている。これら米国特許出願は、本発明の実施形態ではピラー上に位置するのがよい種々の層状構造体を記載している。

【0047】

アフィニティタグの使用により幾つかの利点を得られる。例えば、アフィニティタグは、タンパク質の改善された結合又は反応特性を下に位置する有機薄膜に与えることができる。例えば、タンパク質の安定性又は機能に悪影響を与えない過酷な反応条件を必要としない方法でタンパク質を不動化することができる。

【0048】

アフィニティ構造体及びこれらの副層を任意適当な方法を用いることにより形成することができ、かかる方法としては、化学吸着、物理吸着又は化学選択的結紮法が挙げられる。副層の材料は、共有結合又は非共有結合のメカニズムにより、他の副層材料、ピラー又はピラー上の層に結合することができる。

【0049】

ピラー上にアフィニティ構造体を有するチップ構造体の例が図3及び図4に示されている。図3は、高位置サンプル表面を備えたサンプル構造体の断面図である。サンプル構造体は、ピラー60を有している。酸化物、例えば酸化シリコンから成る中間層61が、ピラー60の頂面のところに位置している。中間層61は、コーティング層62をピラー60に結合するのに用いることができる。コーティング層62は、別の酸化物、例えば酸化チタンから成るのがよい。アフィニティ構造体69が、コーティング層62上に位置している。アフィニティ構造体69は、有機分子、例えばポリリジン又はポリエチレングリコールを有する単層64を含むのがよい。或る実施形態では、単層64中の分子は、コーティング層62の表面に全体ほぼ垂直又はこれと角度をなす向きに配置された線状分子である。単層64中の有機分子は各々、分子の両端部を他の分子に結合できるようにする官能基を両端部に備えるのがよい。第1のアダプタ分子65、例えばビオチンを含む1組の分子と、アフィニティタグ66、例えばアビジン又はストレプトアビジンと、第2のアダプタ分子67、例えばビオチンと、捕捉剤68、例えば抗体とが互いに結合されている。1組の分子は、単層64に結合されている。この例では、捕捉剤68は、ピラー60上に位置した液体サンプル中の分析物を受け入れて捕捉するようになっている。説明を簡単にするために、図3には1組の分子しか示されていない。しかしながら、本発明の実施形態では、単層64上に多くのかかる組をなす分子が存在してもよいことは理解されよう。

【0050】

図3に示す実施形態は、多数の副層を有するアフィニティ構造体を有している。本発明の他の実施形態で用いられるアフィニティ構造体は、これよりも多い数又は少ない数の単層を有してもよい。例えば、図3は、これよりも少ない数の単

層を備えたアフィニティ構造体を有する別のサンプル構造体の断面図である。図4に示す構造体は、ピラー70を有している。例えば二酸化シリコンのような材料を含む中間層71が、ピラー70の頂面上に位置している。例えば金属酸化物（例えば、酸化チタン）を含むコーティング層72が中間層71上に位置するのがよい。アフィニティ構造体78が、コーティング層72上に位置するのがよい。アフィニティ構造体78は、単層73とアフィニティタグ74とアダプタ分子75とを有するのがよい。アフィニティタグ74は、単層70上に位置するのがよく、アダプタ分子75を単層73に結合することができる。アダプタ分子75は、分析物76、例えばタンパク質をアフィニティタグ74に結合することができる。

【0051】

アフィニティ構造体の成分は、サンプル表面をピラーの頂面から分離している。上述のように、タンパク質が或る特定の固体表面に接触するとタンパク質は非活性化する場合がある。アフィニティ構造体は、ピラーと捕捉すべき液体サンプル中の任意の成分との間のバリア又は障壁として働くことができる。これにより、ピラーの頂面はピラー上の液体サンプル中のタンパク質を非活性化する恐れが減少する。例えば、図3及び図4に示すように、結合分析物76及び結合捕捉剤68は恐らくは、固体表面（例えば、コーティング層62、72の表面）に接触することはない。その結果、アフィニティ構造体69、78が存在していることにより、接触到弱い分子、例えばタンパク質が固体表面との接触によって悪影響を受ける恐れが減少する。この恐れを一段と減少させるため、アフィニティ構造体の材料は、タンパク質を非活性化させにくい物質を含むのがよい。

【0052】

ピラーは、チップのベース上にアレイ状に存在するのがよい。ピラーのアレイの一例が図5に示されている。ピラーアレイは、規則的であってもよく、不規則であってもよい。例えば、アレイは、ピラーの規則的なアレイを形成するピラーの偶数番目の列を有するのがよい。アレイ中のピラーの密度は、様々であってもよい。例えば、ピラーの密度は、1平方センチメートル当たり約25個又はそれより多い（例えば、10,000又は100,000/cm²又はそれより多い）

ピラーであるのがよい。チップは任意適当な数のピラーを有してもよいが、或る実施形態では、チップ1個当たりのピラーの数は、1以上、10以上又は100以上であるのがよい。ピラーのピッチ（即ち、隣り合うピラー相互間の中心間距離）は、500ミクロン以下（例えば、150ミクロン）であるのがよい。

【0053】

図6（a）及び図6（b）は、幾つかのピラーの実施形態の断面図である。図6（a）は、下に位置するベース22に一体に形成されたピラー24を示している。かかる実施形態では、ベース22は、ピラー24と同一の材料から成るのがよい。図6（b）は、ベース22上に位置したピラー24を示している。ピラー24は例えば、多孔質材料、例えばヒドロゲル材料を含むのがよい。本発明の実施形態では、ピラーの全て又は一部、或いは部分部分は、多孔性が同一であってもよく異なってもよい（例えば、多孔度が同一又は異なってもよい）。例えば、ピラー内の互いに異なる層は、多孔性であって互いに異なる性質を有するのがよい。多孔質材料を用いることにより、液体サンプルは、多孔質材料中に入り込むことができ、ピラー24は、ピラー24が非多孔質である場合に可能な場合よりも多くの液体サンプルを保持することができる。その結果、横断面寸法が同一の非多孔質ピラーよりも多孔質ピラー中により多くの液体サンプルが存在することができる。液体サンプルが例えば蛍光材料を含む場合、非多孔質ピラーの場合よりも多くの蛍光材料がピラーによって保持されることになる。品質の高い信号（例えば、強い信号）をピラーの頂面上に蛍光材料を備えるにすぎない非多孔質ピラーと比較して、多孔質ピラー中の蛍光材料の量の増加の結果として生じさせることができる。

【0054】

他の適当なピラーの形状が、図6（c）～図6（k）に示されている。図6（i）に示された実施形態は、ピラーの頂面のところに凹みを有している。この実施形態では、サンプル表面は、ピラーの最も上に位置する部分の下に位置するのがよい。

【0055】

図6(j)及び図6(k)は、凹状部分を備えたピラーを示している。図6(j)に示す実施形態では、ピラー410、420はそれぞれ、2つの非凹状部分400、402を有し、一方の部分400は、頂部の近くに位置し、もう一方の部分402は底部の近くに位置している。この例では、各非凹状部分400、402の側面は、ピラーの頂面406に実質的に垂直である。凹状部分404は、2つの非凹状部分400と402との間に位置している。各ピラーは、凹状部分404の起点及び終点である幾何学的形状の急変部分を有している。凹状部分400、402を、例えば反応性イオンエッチング法を用いて形成するのがよい。図6(k)は、ピラーの頂面で始まり、ピラーの底面で終端する凹状側面を備えたピラーを示している。

【0056】

凹状部分及び構造の急変部分を備えたピラーを用いることは有利である場合がある。例えば、凹状部分をピラーに設けることにより、隣り合うピラー相互間の領域により多くの空き空間が得られる。例えば、図6(j)を参照すると、隣り合うピラー410と420との間の容積Vは、ピラー410、420のサンプル表面から流れ出る場合のある液体サンプルを収容するのに使用できる。凹状部分を備えたピラー410と420との間の容積Vは、実質的に互いに平行な側面を有する隣り合うピラー間の容積Vよりも大きい(例えば、図6(a)に示すピラーを比較参照されたい)。その結果、ピラーのサンプル表面から不用意に流れ出る場合のある液体を収容する広い空間が得られる。さらに、図6(j)に示すピラー410の上方非凹状部分400は、2つの構造的に異なる縁部E1、E2を有している。以下に詳細に説明するように、構造的急変部分を備えたピラー(例えば、図6(j)に示す)を用いる場合、これら構造的急変部分は、協働的構造の流体チャネルを備えたディスペンサと関連して用いられると2つの受動弁を形成することができる。2つの受動弁は、液体サンプルがピラー410、420の側部を流下するのを防止するのに役立つ。さらに、液体サンプルがピラー上のサンプル表面から流れ出ると、ピラーの凹状表面は、液体サンプルが内方に流れて隣のサンプル表面から遠ざかるようにする経路となることができる。これにより、隣り合うサンプル表面相互間の潜在的な液体クロス汚染の恐れも減少する。

【0057】

或る実施形態では、流体通路をチップのピラーに更に設けるのがよい。例えば、図6(1)は、ベース290上のピラー299を示している。流体通路294が、ベース290とピラー299の両方を貫通して延びている。流体292、例えばガスが、流体通路294を通してピラー299上のサンプル表面に向かって流れ、それによりサンプル表面から物質を除去することができる。対応関係にあるアパーチュアを備えたカバーチップ291を、ピラー299内の流体通路294上に配置してアパーチュアがサンプル表面上に位置するようにするのがよい。ガスは、流体通路294を通して流れてピラー299の上面上の処理済みサンプル295を分析装置、例えば質量分析計に運ぶことができる。

【0058】

図6(1)に示すアセンブリの代表的な使用方法では、ディスペンサ(図示せず)からの液体は、サンプルチップのピラー上のサンプル表面に接触することができる。液体は、ピラー上のサンプル表面上の物質を処理することができる。例えば、液体は、サンプル表面上のタンパク質を処理する試薬から成るのがよい。処理後、チップをディスペンサから分離し、カバーチップ291をピラー299を備えたサンプルチップ上に配置する。カバーチップ291のアパーチュアは、それぞれサンプル表面上に位置し、ガスは、ピラー299を通して延びる流体通路294を通して流れる。ガスは、処理済みの物質をサンプル表面から除去し、処理済みの物質をカバーチップ291のアパーチュアを通り、分析装置、例えば質量分析計に運ぶ。

【0059】

図6(1)に示すサンプルチップは、他の方法で 사용할 ことができる。例えば、本発明の他の実施形態では、液体は、流体通路294を通して上方に流れてもよく、そして、サンプルチップのサンプル表面上(即ち、ピラー上)に付着することができる。さらに別の実施形態では、流体通路294を用いると、サンプル表面のところの成分を水和状態に維持することができる。水和ガス又は液体(例えば、水)は、流体通路294を通して流れてサンプル表面上の成分を水和状態に保つことができる。例えば、サンプル表面上のタンパク質を水和状態に維持

することにより、タンパク質は変性しにくくなる。或る実施形態では、流体通路294を例えば液体をサンプル表面に供給する液体リザーバとして働くのに役立つピラーの副層多孔質領域に結合してもよい。

【0060】

チップのピラーを任意適当な方法で且つ任意適当な材料を用いて製作することができる。例えば、ピラーをチップのベース上に形成するのに、エンボス法、エッチング法又は成形法を用いることができる。例えば、ピラーの頂面が形成されるべき場所で、シリコン基材をフォトリソストを用いてパターニングすることができる。次に、エッチング法、例えば強反応性イオンエッチング法を行ってシリコン基材中に深いプロフィールをエッチングすると共に複数のピラーを形成することができる。ピラーの側部プロフィールを変えるには、プロセスパラメータ、例えば反応性イオンエッチング法で用いられるイオンエネルギーを調整するのがよい。所望ならば、成形後のピラーの側面を、例えば疎水性材料のような材料で被覆してもよく、他方ピラーの頂面をフォトリソストで被覆する。被覆後、フォトリソストをピラーの頂面から除去するのがよい。ピラーを製作する方法は、半導体分野及びMEMS（マイクロエレクトロメカニカルシステム）業界では周知である。

II. アセンブリ

本発明の他の実施形態は、流体アセンブリに関する。本発明の実施形態の流体アセンブリは、サンプルチップ及び1又は2以上の流体をチップのサンプル表面上に小出しすることができるディスペンサを有するのがよい。或る実施形態では、複数の液体をディスペンサ内の流体チャンネルに供給することができる。互いに異なる流体チャンネルに供給される液体は、同一のものであってもよく、或いは異なるものであってもよく、更に、かかる液体は、同一の成分を含有していてもよく、或いは異なる成分を含有していてもよい。例えば、それぞれの流体チャンネル内の液体の各々は、検定すべき種々の分析物を含むのがよい。それぞれの流体チャンネル内の液体は、サンプルチップのピラーに結合すべき互いに異なる捕捉剤を含有してもよい。ディスペンサは、液体をサンプル表面に並行して提供することができる。

【0061】

アセンブリに用いられるチップは、上述のチップと同一のものであってもよいし、或いは、これと異なるものであってもよい。例えば、アセンブリ中のチップは、高位置サンプル表面及びピラーを備えた構造体を有するのがよい。

【0062】

ディスペンサは、任意適当な特性を有するのがよく、液体をサンプルチップ上に小出しする際、ディスペンサをサンプルチップ上に配置することができる。液体を小出しするのに圧力を液体に加えるのがよい。液体の流れを制御するため、ディスペンサは、受動又は能動弁を有するのがよい。

【0063】

液体能動弁は、当該技術分野において周知である。これら弁は、物理的パラメータを能動的に変えることにより液体の流れ又は場所を制御する。幾つかの例は次の通りであり、1) 液体の場所を制御するのに用いることのできるポリマーの親液性を熱又は光によって変えること、2) 電位を用いて動電学的流れを誘起させること、3) MEMS構造体を用いて流体チャネルを遮断し、又は開放することができるということ、4) チャネル内の磁性粒子又は特徴部分の運動が液体の挙動に影響を及ぼすことができるということである。

【0064】

或る実施形態では、ディスペンサは、流体チャネル1つ当たり少なくとも1つの受動弁を有する。好ましくは、ディスペンサは、複数のノズルを有する。複数のノズルは、互いに異なる成分を含む互いに異なる液体をピラーの互いに異なるサンプル表面に実質的に同時に提供することができる。例えば、アレイ状に配置された100個のサンプル表面がチップ上に設けられている場合、ディスペンサは、サンプル表面のアレイに類似したパターンに配列された100個のサンプルノズルを有するのがよい。他の実施形態では、ディスペンサは、液体を互いに異なるサンプル表面上に連続して提供する1又は2以上のノズルを有していてもよい。本発明の実施形態に使用できるディスペンサの例としては、リングービン形ディスペンサ、マイクロピペット、毛管形ディスペンサ、インクージェット形ディスペンサ、ヒドロゲルスタンパ、受動弁を備えたディスペンサが挙げられる。

或る実施形態では、ディスペンサは、複数の流体チャネルを備えたチップの形態をしているのがよい。これら実施形態では、流体チャネルは各々、ディスペンサチップの底面で終端する端部を有するのがよい。ディスペンサ中の流体チャネルの寸法形状は様々であってよい。例えば、ディスペンサ内の流体チャネルの断面寸法は、約1.0～約500ミクロン（例えば、約1.0～約100ミクロン）であるのがよい。

【0065】

本発明の実施形態で用いられるディスペンサは、当該技術分野で知られた任意他の方法を用いて製作することができる。例えば、ディスペンサは、例えば、3D立体リソグラフィ、機械的穿孔、イオンエッチング、又は反応性イオンエッチング法により製作することができる。

【0066】

アセンブリの或る実施形態では、チップのサンプル構造体を、ディスペンサ内の流体チャネルに嵌まり込むように協働的に構成するのがよい。サンプル構造体及びこれらと対応関係にあるサンプル表面を流体チャネルと整列させるのがよい。整列後、サンプル表面を流体チャネル内又は流体チャネルの端部のところに位置決めするのがよい。すると、流体チャネル内の流体は、構造体のサンプル表面に接触することができる。例えば、圧力（例えば、空気圧力、電気泳動力又は電気湿潤力）を流体チャネル中の液体に加えて流体が流れて流体チャネル中のサンプル表面に接触するようにするのがよい。他の実施形態では、サンプル表面と流体チャネル内の液体との距離は、これらが互いに接触するまで減少することができる。チップ及び（又は）ディスペンサは、互いに近づいてサンプル表面と流体チャネル内の液体との間隔を減少させることができる。これら実施形態では、圧力を流体チャネル内の液体に加えてもよいし、加えなくてもよい。

【0067】

ディスペンサ内の流体チャネルは、互いに異なる相互作用、例えば反応又は結合事象をそれぞれ封じ込めることができる反応室（又は、相互作用室）として働くことができる。各サンプル表面及びこれと対応関係にある流体チャネルの壁は、反応室を形成することができる。代表的なアセンブリでは、個々の反応室はそ

れぞれ、異なる事象（例えば、異なる反応又は結合事象）を封じ込めることができる。他の実施形態では、互いに異なる反応室は、同一タイプの事象を封じ込めることができる。

【0068】

例を挙げると、ディスペンサは、液体をチップ構造体のサンプル表面に提供することができる。液体は、チップのサンプル表面に結合された分子と相互作用する分子を含んでもよいし、或いは、上記分子と相互作用しない分子を含んでもよい。第1に、サンプル表面を含むサンプル構造体を流体チャネルに整列させるのがよい。整列後、サンプル表面を流体チャネル内に挿入してもよいし、或いは、その近くに位置決めしてもよい。サンプル表面が流体チャネル内にあるとき又はこの近くにある状態で、ディスペンサの流体チャネル内の液体は、流れてサンプル表面に接触する。これにより、サンプル表面に結合された分子と液体中の分子は、ほぼ密閉環境内で互いに反応し又は相互作用することができる。かかる相互作用又は反応は、ガス状環境、例えば空気へのサンプル表面上の液体サンプルの暴露を最小に抑えた状態で起こることができる。その結果、液体サンプルは蒸発する恐れが減少する。所定期間経過後、サンプル表面を流体チャネルから引っ込めると共に（或いは）チップとディスペンサを互いに分離するのがよい。次に、チップのサンプル表面を濯ぎ洗いするのがよい。反応又は相互作用の生成物は、サンプルの表面上に位置したままであるのがよい。次に、サンプル表面のところの生成物を分析して、例えば反応が起こったかどうかを判定するのがよい。変形例又は追加例として、サンプル表面上の生成物を更に処理してもよく、或いは、チップから分離してサンプル表面の下流側に移して更に処理し又は分析してもよい。他の実施形態では、サンプル表面のところの生成物は、液体中の分析物を捕捉するのに用いることのできる捕捉剤であってもよい。

【0069】

本発明の実施形態を用いると、捕捉剤、分析物等を含む液体を液滴を形成しないでチップのサンプル表面に移送することができる。例えば、液体をディスペンサからチップに移送する場合、液体をガス状媒体（例えば、空気）を通る必要はない。これにより、大きなS/V比で液体容積部の生成が最小に抑えられる。本

発明の実施形態では、少量の液体をチップに移送し、移送された液体中の成分の変質（例えば、タンパク質の変性）を最小に抑えた状態でチップ上で処理することができる。

【0070】

アセンブリの或る実施形態を図7乃至図9を参照して説明することができる。

図7は、ディスペンサ110を示し、図8はチップ105を示している。チップ105は、ベース105a上に位置した複数のピラー101を有している。各ピラー101は、サンプル頂面103及び側面104を有している。サンプル表面103は、ベース105aの非サンプル表面に対して高い位置に配置されている。

【0071】

ディスペンサ110は、本体111を有し、本体111内には、少なくとも1つの流体チャネル112が形成されている。この例では、流体チャネル112は実質的に鉛直である。上述のように、流体チャネル112は、化学的又は生物学的反応又は相互作用を閉じ込めることができる反応室を構成することができる。流体チャネル112の少なくとも一部をディスペンサ110の本体111によって構成されるx y平面に対してz方向に差し向けるのがよい。この例では、図7に示す流体チャネル112は鉛直であり、本体111の上面のところで終端する一端部及び本体111の底面のところで終端する他端部を有している。

【0072】

ディスペンサの他の実施形態では、流体チャネル112は、水平方向部分及び鉛直方向部分を有するのがよい。例えば、流体チャネルの一端部は、本体の上面のところで始まり、本体の上面を水平方向に横切って延びるのがよい。本体上の或る所定の箇所では、流体チャネルの向きは、水平方向の向きから鉛直方向の向きに変わり、流体チャネルはディスペンサの本体の底面で終端している。さらに、ディスペンサ内の流体チャネル112の数は、図7及び図8に示すアセンブリのピラー101の数に等しいものであるように図示されているが、流体チャネルの数及びチップのピラーの数は、他の実施形態では異なってもよい。

【0073】

流体チャネル112を構成する壁及びディスペンサ110の底面113を流体チャネル112中の液体の挙動（例えば、湿潤）に影響を及ぼす種々の材料で被覆するのがよい。例えば、流体チャネルの壁を、流体チャネルの壁と流体チャネル内の液体との相互作用の度合いを増加させたり減少させたりする材料で被覆するのがよい。例えば、流体チャネル112を構成する壁を親水性材料で被覆するのがよい。例えば、タンパク質は、これらが非親水性表面と接触する場合よりも親水性表面と接触する場合に変性しにくい。

【0074】

ディスペンサ110内の流体チャネル112を、ピラー101を受け入れるよう協働的に構成するのがよい。例えば、図8に示すように、チップ105のピラー101をディスペンサ110の本体内の流体チャネル112内へ挿入可能である。この点に関し、ディスペンサ110内の流体チャネル112の各々の軸方向断面積は、ピラー101の軸方向断面積よりも大きいのがよい。ピラー101をディスペンサ110内の流体チャネル112中へ挿入すると、ピラー101のサンプル表面103は、それぞれ対応関係にある流体チャネル112内に位置することができる。流体チャネル112及びピラー101の頂面103で構成される容積部は、反応が起こることができる反応室となる。

【0075】

チップ105及びディスペンサ110はそれぞれ、これらを互いに整列させると共にピラーを流体チャネルに整列させることができる1又は2以上の整列即ち位置合わせ部材を有するのがよい。位置合わせ部材は、位置合わせマーク又は位置合わせ構造体であるのがよい。代表的な位置合わせ構造体は、例えば、ピン及びこれと対応関係をなす穴であるのがよい。例えば、チップ105の縁部は、ピラー101よりも長い1以上のピン（図示せず）を有するのがよい。これらピンをディスペンサ110の縁部のところの対応関係をなす穴（図示せず）に挿入してチップ105とディスペンサ110を整列させ、その結果ピラー101を流体チャネル112と整列させることができる。位置合わせ部材は、光学的、機械的又は磁気的なものであってもよい。例えば、或る実施形態では、位置合わせ部材は、チップとディスペンサを操作的に位置合わせしたときに、光を通過させるこ

とができる高アスペクト比の直線状チャネルであるのがよい。変形例として、磁気領域を用いてこれにより、チップとディスペンサをいったん操作的に整列させると、検出器内に信号を誘起させてもよい。

【0076】

アセンブリの実施形態は、検定を実行するのに使用できる。例を挙げると、生物学的分子、例えばタンパク質をピラー101の頂面103に結合させる。次に、ピラー101をディスペンサ110の流体チャネル112に整列させると、互いに異なる潜在的な候補薬剤を含む液体が互いに異なる鉛直方向流体チャネル112を通してピラー101のサンプル表面に至る。互いに異なる候補薬剤とタンパク質の潜在的な相互作用又は反応が、ピラー101及び流体チャネル112によって形成されたこれら反応室内で起こる。反応又は相互作用が起こることができるようにするのに所定長さの期間が経過するようにする。或る実施形態では、この期間は、1分以上である。他の実施形態では、この経過期間は、30秒以上である場合がある。反応又は相互作用が生じた後、チップ105とディスペンサ110を互いに分離するのがよい。チップ105をディスペンサ110から分離したあと、別個独立の液体サンプルがチップ105の頂面103上に存在する場合がある。次に、ピラー101のサンプル表面103を洗浄するのがよい。次にサンプル表面103を分析して、潜在的な候補薬剤の何れが（もしあれば）ピラー101の頂面103上のタンパク質に結合したかを判定することができる。候補薬剤を同定するのを助けるため、候補薬剤は、サンプル表面103上に位置する前に、これらに結合された互いに異なる蛍光性タグを有するのがよい。

【0077】

別の実施形態では、流体チャネル112は、ピラー101の頂面に結合される捕捉剤を含む液体を有するのがよい。ピラー101を流体チャネル112内へ導入し、それにより、流体チャネルの内壁と協働して小さな反応室を形成するのがよく、それにより、液体中の分子に反応又は結合する機会を与える（例えば、ピラー上にはっきりとした液体の付着物を残さないで）。変形例として、液体をピラー101上に付着させてもよく、捕捉剤はピラー101の頂面103に結合することができる。ディスペンサ110とチップ105を互いに分離してもよく、

すると頂面に結合された捕捉剤を用いて分析物を分析のために捕捉することができる。

【0078】

アセンブリは、1又は2以上の受動弁を含むのがよい。受動弁は、毛管又は微小チャネルの特性が変わる、例えば、毛管又はチャネルの断面が急変すると生じる又は流体チャネルを構成する構造体の材料が急変すると生じる毛管圧力バリアを用いて毛管の内部又はその端部のところの液体の流れを止める。受動弁は、P. F. マン氏等著“Microfabricated Capillary-Driven Stop Valve and Sample Injector” IEEE 11th Annual Int. MEMS Workshop, Santa Clara, California, Sept. 1999, pp.45-50 及びM. R. マクニーリー氏等著“Hydrophobic Microfluidics” SPIE Conf. on Microfluidic Devices and Systems II, Santa Clara, California, Sept. 1999, vol. 3877, pp.210-220 に記載されている。これら刊行物の内容を本明細書の一部を形成するものとしてここに引用する。受動弁は、流体チャネルを物理的障害物で完全に閉鎖する能動弁とは異なっている。

【0079】

受動弁付きのアセンブリをどのように用いるかについての例において、チップの構造体をディスペンサ内のそれぞれ対応関係にある流体チャネル中に挿入するのがよい。各流体チャネルは、1、2、3又は4以上の受動弁を有するのがよい。例えば、各流体チャネルは、流体チャネルの幾何学的形状の構造的急変部分によって形成される受動弁を有するのがよい。例えば、流体チャネルの壁は、段付き構造体を形成するのがよい。液体が所定の圧力で段付き構造体に遭遇すると、液体の流れが止まる。

【0080】

サンプル表面を含む構造体が流体チャネル内にあるとき、又はこれらの端部のところに配置されているとき、受動弁を形成することもできる。例えば、ピラーを流体チャネル内に挿入して流体チャネル内に位置するピラーの側面とピラーの周りの流体チャネル壁との間に空間が生じるようにしてもよい。ピラーが位置する流体チャネルの部分は、環状の形態をしているのがよい。液体がピラーに向かって流れると、流体チャネルの幾何学的形状は、円筒形の形状から環状の形状に

変わる。所定の圧力状態では、液体は、この幾何学的形状変化部のところで流れが止まる。液体がこの幾何学的形状変化部を越えて流れるようにするには追加の圧力が必要である。差圧を及ぼして流体チャネル内での各々を越える流体の流れが開始するようにするのがよい。例えば、2つの互いに異なる圧力レベルを流体チャネル内の流体に及ぼして液体が2つの互いに異なる受動弁を越えて流れるようにするのがよい。

【0081】

1又は2以上の受動弁を用いるディスペンサを備えたアセンブリの特定の一例では、ピラーを有するチップが、複数の流体チャネルを有するディスペンサと共に用いられる。ピラーを流体チャネルに挿入しチップをディスペンサに接触させる。挿入の前後において、第1の圧力を流体チャネル内の流体に及ぼして流体サンプルを押して第1の受動弁に至らせるが、実質的にはこれを越えないようにする。次に、第2の圧力を流体サンプルに及ぼし、流体サンプルを第1の受動弁の先へ押しやって液体がピラーと接触するようにする。流体サンプルは、ピラー及びチャネル壁によって構成されている第2の受動弁を越えることはない。流体チャネル内の液体がサンプル表面に接触した後、液体に加えられている圧力を減少させる。次に、ディスペンサとチップを互いに分離してサンプル表面を流体チャネル内の液体の大部分から分離する。この段階の際、ピラーを流体チャネルから引き出し、流体サンプルがサンプル表面上に位置したままになるのがよい。ピラーを流体チャネルから引き出すことにより、サンプル表面のところで起こっているかもしれない任意の事象を停止させる。変形例として、ピラーを流体チャネルから引き出した後、反応が依然として起こる場合があり、反応は、洗浄段階を行った後にその停止が可能である。液体サンプルをサンプル表面に移送した後、例えば蒸発及び気液界面の生成のようなプロセスは液体サンプル中の付着成分に対する悪影響がほとんどないか、或いは全くないであろう。サンプル表面上の残留溶剤又は物質を濯いで落とし、サンプル表面上に後に所望の成分が残るようにすることができる。

【0082】

他の実施形態では、構造体をそれぞれ対応関係にある流体チャネル内の液体と

接触するまで流体チャネルに挿入するのがよい。これらの実施形態では、流体チャネル内の流体を構造体のサンプル表面に接触させるのに流体チャネル内の流体に追加の圧力を及ぼす必要はない。

【0083】

本発明の実施形態のディスペンサは、多くの利点を有している。例えば、従来のリングーピン形ディスペンサとは異なり、本発明の実施形態は多くの数の液体をサンプル表面に並行して送り出すことができる。例えば、本発明の実施形態では、10,000以上の流体チャネルを用いて10,000個の液体サンプルを小出しすることができる。比較すると、従来型リングーピン形ディスペンサは、アセンブリ1つ当たり約30のリングーピンを有しているに過ぎない。また、サンプル表面に潜在的に物理的に接触し、かくしてディスペンサ及びサンプル表面を潜在的に損傷させる場合のある毛管ピン形ディスペンサとは異なり、上述のタイプのディスペンサの実施形態の多くは、サンプル表面には接触しない。さらに、多くの従来型ディスペンサとは異なり、本発明のアセンブリ実施形態は、気液界面を形成する恐れを減少させることができる。というのは、液体をディスペンサからチップに移送するときに液滴が形成されないからである。液滴の量が小さいと、液滴の S/V 比が大きくなり、その結果、サンプル表面に移送される液体中の分子と液滴の気液界面の問題を引き起こす相互干渉が生じる。本発明の実施形態では、液滴を形成する必要はなく、かくして、高い S/V 比を持つ気液界面を備えた液体サンプルの生成が最小に抑えられる。

【0084】

受動弁を用いるアセンブリの特定の例を図10乃至図14を参照して説明する。図10及び図11を参照すると、液体270が、ディスペンサ118内の流体チャネル112内に存在している。第1のディスペンサ部分120(a)は、親水性材料から成るのがよく、第2のディスペンサ部分120(b)は、疎水性材料から成るのがよい。次に、流体チャネル112をチップ100のベース105a上のピラー101に整列させ、ピラー101を流体チャネル112に挿入する。図11に示すように、ディスペンサ110及びチップ100は、ピラー101を流体チャネル112に挿入すると互いに接触する。流体チャネル112へのピ

ラー101の挿入の前後において、第1の圧力を液体270に及ぼす。第1の圧力は、大気圧よりも大きいのがよい。液体270は、流体チャネル112内に形成されている第1の受動弁114まで流れるが、これを越えることはない。受動弁114は、流体チャネル112の断面領域中の急変部分で形成されたものであるのがよい。変形例又は追加例として、受動弁114を、流体チャネルの壁の材料（例えば、親水性又は疎水性）の急変部分で形成してもよい。受動弁114の特定の形態とは無関係に、受動弁114は、液体270がP1で流体チャネル112から流れ出るのを阻止する。

【0085】

図12を参照すると、ピラー101を流体チャネル112に挿入した後、圧力P2を液体270に加えるのがよい。圧力P2は、圧力P1よりも大きいのがよい。加えた圧力P2により、液体270は、第1の受動弁114を越えて流れ、ピラー101の頂面103のところの材料に達し、そしてピラー101の頂面103及び流体チャネル112の周囲の壁によって構成された第2の受動弁115に至る。

【0086】

図13を参照すると、幾何学的形状の急変部は、ピラー101の頂面103の近くで流体チャネル領域109のところに生じている。この例では、流体チャネル112のこの領域109は、ピラー101が設けられていることに起因して環状の形状になっている。液体270は、ピラー101の頂面103上の物質と反応を起こす。変形例として、液体270及び液体270中の成分は、単にピラー101の頂面103上に付着してもよい。

【0087】

液体270がピラー101の頂面103上に位置した後、液体270の大部分をピラー101から離すのがよい。例えば、図14を参照すると、圧力P2よりも低い圧力（例えば、大気圧よりも低い圧力）を液体270に加えて液体270の大部分が、その一部をピラー101上に残したままで上方に流れるようにする。他の実施形態では、チップ105とディスペンサ110を互いに分離して液体270の大部分をピラー101上に付着された液体から分離してもよい。ピラー

101を流体チャネル112から引き出して、液体270の大部分を分離したディスペンサ110の流体チャネル112内に保持するのがよい。或る実施形態では、ピラー101を流体チャネル112から分離することにより、液体とピラー101の頂面のところの物質との相互作用が停止する場合がある。これらの実施形態では、液体270の大部分をピラー101から分離するのに圧力P2よりも低い圧力を必要としない。ディスペンサ110をチップから分離した後、ピラー101の頂面を別の液体で濯ぎ洗いし、又は流し去るのがよい。濯ぎ洗い又は流し去り段階は、チップ105とディスペンサ110の先の分離が起こっている相互作用を停止させない場合、液体とピラー101の頂面のところの物質との相互作用を停止させることができる。

【0088】

図15は、受動弁を備えたディスペンサを有するアセンブリの実施形態を示している。ディスペンサ110は、第1のチャネル部分112aが第2のチャネル部分112bと連通した流体チャネル112を有している。第1のチャネル部分112aは、第2のチャネル部分112bよりも幅が広い。この例では、第1のチャネル部分112aと第2のチャネル部分112bの両方は、第1のチャネル部分112aと第2のチャネル部分112bとの間に絞り部を形成する肩部113で終端している。この絞り部（又は、液体270の流れを阻止する阻止手段）は、受動弁114として機能する。チャネル112の内壁は、疎水性表面230を有するのがよい。ピラー101の頂面103は、親水性表面234であるのがよい。

【0089】

図15に示す実施形態では、液体270を、図10～図14を参照して説明した方法と同一又は異なる方法でピラー101に付着させることができる。例えば、ピラー101をディスペンサ110の流体チャネル112の端部（即ち、流体チャネルの端部のちょうどところ又は流体チャネルの端部のすぐ外側）に挿入し又はその端部に位置決めしてもよい。ディスペンサ110は、液体をピラー101上に付着させる工程の実施中、チップ105に接触してもよいし、或いはこれに接触しなくてもよい。液体270の流れを第1の受動弁のところで停止させ

たとき、液体270は圧力 P_1 の状態にあるのがよい。次に、第1の圧力 P_1 よりも大きな第2の圧力 P_2 を液体270に加え、液体270が流体チャネル112内に位置するピラー101の親水性表面234に接触するまで第1の受動弁114を通して液体270をこの先へ押しやる。ピラー101の上方部分及びその周りの流体チャネル112は、第2の受動弁を形成する第2の絞り部を形成するのがよい。変形例として、ピラー101の頂面103の親水性表面234は、第2のチャネル部分112bの壁及びピラー101の側部104の疎水性表面230と組み合わさって第2の受動弁として機能する。両方の場合において、流体270の流れは、ピラー101の上面のところで停止する。チップのベース105aの頂面も又、疎水性表面230であるのがよい。ディスペンサ110の底面も又、疎水性表面230であるのがよい。

【0090】

親水性表面234を、任意適当な方法で作ることができ、かかる親水性表面は任意適当な材料から成ってよい。例えば、酸化シリコン（例えば、 SiO_2 ）及び親水基（たとえば、 OH 又は COOH ）を末端基とする。ポリマーを用いて親水性表面234を形成することができる。ピラー101の頂部上の親水性表面234を、米国特許出願第09/115,397号に開示されている方法に従って作ることができ、かかる米国特許出願は、本発明と同一譲受人に譲渡されており、かかる米国特許出願の開示内容の全体を本明細書の一部を形成するものとしてここに引用する。

【0091】

図16は、別のアセンブリの実施形態を示している。この実施形態は、図15に示す実施形態と類似している。しかしながら、この例では、第2のチャネル部分112bは第1のチャネル部分112aの頂部に位置し、液体270は、第1のチャネル部分112aに入る前に第2のチャネル部分112bを通して流れる。この例におけるチャネル112の壁は、親水性表面234を有している。第1の圧力 P_1 を液体270に加えて、液体270を第2のチャネル部分112bの中を通して第1の受動弁240にまで押しやるが、これを越えないようにする。図16では、急に拡大した部分が第1の受動弁240を構成している。この急変

拡大部は、流体チャネル112の幅が急に増加した部分であり、これは肩部113を構成する。次に、第1の圧力 P_1 よりも高いのがよい第2の圧力 P_2 を液体270に加え、それにより液体270を第1の受動弁240からそれを越えるように押して、ピラー101の親水性表面234に接触させる。液体270は、ピラー101がチャネル112内に位置しているとき、ピラー101によって構成される絞り部に遭遇する。この絞り部は、第2の受動弁として機能することができる。変形例として又は追加例として、頂面103及び第1のチャネル部分112aの内壁の親水性表面234は、ピラー101の側部104の疎水性表面を含むピラーチップ105の疎水性表面230と組み合わせさせて、第2の受動弁として機能することができる。絞り部により、液体270の流れが流体チャネル112から出てピラーチップ105上に至るのが阻止される。

【0092】

図17(a)～図17(d)は、凹状側面を有するピラーを備えたチップを含むアセンブリ組立体の断面図である。液体サンプルをピラーのサンプル表面上に付着させるのに用いることができる一連の段階を図17(a)～図17(d)を参照して説明する。

【0093】

図17(a)は、チップのベース320上に位置するピラー322を示している。ピラー322は、サンプル表面322(a)及び上側非凹状部分と下側非凹状部分との間に位置する凹状部分322(b)を含む側部を有している。第1の縁部322(c)及び第2の縁部322(d)が、上側非凹状部分を構成している。ディスペンサ301がチップの上に位置し、ディスペンサ301内に設けられた流体チャネル341が、ピラー322の上に位置した状態でこれと整列している。液体340は、流体チャネル341内にあり、段付き構造体303が、ピラー322へ液体340が流れるのを阻止する。段付き構造体303は、圧力 P_1 で液体の流れを止める第1の受動弁として機能することができる。

【0094】

図17(b)は、液体340がピラー322のサンプル表面322(a)に接触した状態を示している。この例では、圧力 P_2 を液体340に加えて液体サン

プルがディスペンサ301の段付き構造体303を越えて流れるようにする。この例では、圧力P2は、圧力P1よりも大きい。圧力P2では、液体340は、これが上側非凹状部分の縁部表面322(c)、322(d)に遭遇するまで流れることができる。図17(b)に示すように、液体340の流れは、ピラーの上縁部322(c)で停止することができる。縁部322(c)及び流体チャネル341を構成する壁の一部は、液体340が圧力P2で縁部322(c)を越えて流れるのを阻止する第2の受動弁を形成することができる。

【0095】

変形例として又は追加例として、図17(c)に示すように、液体340の流れは圧力P3を液体340に加えると、ピラー322の上側非凹状部分の底縁部322(d)のところで停止することができる。縁部322(d)及びその周りの壁は、液体340は縁部322(d)を越えて流れるのを阻止する第3の受動弁を形成することができる。圧力P3は、圧力P1及び圧力P2よりも高いのがよい。圧力が図17(b)及び図17(c)に示す例では液体340に加えられるが、他の実施形態では、液体340をピラー322のサンプル表面322(a)に接触させるのにこれよりも高い圧力を液体340に加える必要はない。例えば、ピラー322及び(又は)ディスペンサ301はこれらが互いに接触するまで互いに近づくことができる。したがって、或る実施形態では、サンプル表面及び第1のチャネル内の液体は、追加の圧力を液体340に加えないで互いに接触することができる。

【0096】

有利には、図17(b)及び図17(c)に示すピラー322は、それが流体チャネル内にあるときピラー322の上方部分の近くに2つの受動弁を形成することができる。ピラー322の頂部のところで液体の流れを止めるために1つではなく2つの受動弁を設けることにより、相当多くの量の液体340がピラー322の側部を流下しないようになる。ピラー322の側部を流下する液体340の流れは一段と最小に抑えられ、液体サンプルが隣のサンプル表面に流れる恐れも又最小に抑えられる。これにより、互いに異なるサンプル表面上のサンプル相互間のクロス汚染の恐れが一段と減少する。

【0097】

図17(d)を参照すると、液体340がピラー322のサンプル表面322(a)に接触した後、液体340の一部327は、サンプル表面322(a)上に付着することができ、液体340の大部分は、サンプル表面から分離可能である。これは、低い圧力を液体340に加えることにより達成できる。例えば、圧力P2、P3よりも低いのがよい圧力P4を液体340に加えるのがよい。低い圧力により、液体340は流体チャネル340内へ上方に流れる。変形例として又は追加例として、ディスペンサ301とチップを互いに引き離すには、チップ及び(又は)ディスペンサを互いに遠ざけるのがよい。液体サンプルの一部326がサンプル表面に付着しない場合、これは隣のピラー333上の液体サンプル327に流れないで、ピラー322の側部を流下することができる。かくして、隣り合う表面上のサンプル相互間のクロス汚染が最小に抑えられる。

【0098】

本発明の実施形態で用いられるディスペンサは、任意適当な形態をしていてもよい。例えば、図18～図23は、種々のタイプのディスペンサの部分の断面図である。図18は、インクジェットに類似した液滴を小出しするノズルを示している(微小液滴ディスペンサ)。図19は、液体をピラー上に小出しする金属ピンを示している。図21及び図23は、ネック801付きのディスペンサを示している。ネック801は、流体チャネルの端部に相当し、サンプル表面上に位置する液滴の外表面を穴あけするのに使用できる。液体サンプルをディスペンサに設けられたネックを通し、そして液滴の内部に送り込むことができる。これにより、ディスペンサ内の液体と空気の接触が最小に抑えられる。ネック801は、ディスペンサ内の隣り合う流体チャネル内の液体相互間のクロス汚染を最小に抑えるバリアとしても使用できる。

【0099】

図18、図19及び図23に示すように、或る実施形態では、ピラー306の近くに位置したディスペンサの流体チャネルの部分は、ピラー306の断面領域よりも小さいのがよく、したがってピラー306はディスペンサの流体チャネル内に嵌まり込むことができないようになっている。しかしながら、図22及びそ

れ以前の多くの図に示すように、ディスペンサの流体チャネルの部分は、ピラーよりも広い断面領域を有するのがよく、したがってピラーは流体チャネルに着脱自在に挿入できるようになる。

【0100】

図24及び図25は、細長いピラー132を有するチップ131に用いられるディスペンサ130を示している。ディスペンサ130は、細長いピラー132に係合し又はこれと協働する細長い（例えば、x方向又はy方向）ディスペンサノズル133を有している。細長いディスペンサノズル133は各々、隣り合うノズル133間のクロス汚染を防止するのに用いることができるネックを有している。チャネル134は、チャネルを形成する壁135によってチップ131に設けられている。チップ131の壁135は、これがチップ131上に位置しているとき、ディスペンサ130に接触してこれを支持することができる。

【0101】

図26及び図27は、特定タイプのディスペンサを備えたアセンブリを示している。ディスペンサを、流体配送アダプタ装置130と称する。アダプタ装置140は、流路144を介して流体チャネル143（壁160によって形成されている）と連通する流体貯蔵ウェル142を有するのがよい。流体流路144は、アダプタ装置140内で水平方向に延びている。チップ158上のピラー164を、流体チャネル143を構成する底壁に設けられた穴145と整列させてこれに挿入することができる。ピラー164の上方領域は、ピラーの穴145から突き出るのがよい。上述の実施形態の多くの場合と異なり、流体チャネル143を通して流れる液体は、水平方向に流れることができ、そしてピラー164の頂面に接触することができる。というのは、頂面が流路中の流体にさらされているからである。互いに異なる流体が、それぞれ互いに異なる貯蔵ウェル142から流れることができる。これら互いに異なる流体は、互いに異なる流体チャネル143を通して流れることができ、そしてピラーのサンプル頂面に接触することができる。ピラー164のサンプル表面に接触した後、ピラー164の下流側に流れる液体は、流体出口141に流れることができる。本発明の実施形態を、マイクロフレイディクス（microfluidics）装置、例えば、「ラボ・オン・ア・チップ

(lab on a chip)」型装置に用いることができる。

【0102】

さらに、ディスペンサ又は別の装置を、他の外部装置、例えば質量分析計と関連して用いることができる。外部装置、例えばこれらの装置を用いると、サンプル表面のところの反応又は相互作用を分析することができる。かかる外部装置はサンプル表面の下流側に位置するのがよい。かかる外部装置を備えたアセンブリの使用法に関するそれ以上の説明は、ポール・ジェドウルゼジェウスキー氏等により同日に米国非仮特許出願（発明の名称：Microfluidic Devices and Methods）（代理人事件番号第020144-001510）にある。かかる米国特許出願の開示内容全体を本明細書の一部を形成するものとしてここに引用し、かかる米国特許出願は、本発明と同一の譲受人に譲渡されている。

【0103】

図28は、「干渉防止アダプタ (anti-interference)」172と呼ぶことができる別のタイプのディスペンサを示している。干渉防止アダプタ172は、アダプタ172の底面のところに複数の穴180を有するのがよい。或る実施形態では、干渉防止アダプタ172は、半透明であってもよく、透明であってもよい。図29に示すように、チップ170のピラー178を穴180に挿入するのがよく、そしてチップ170に隣接して位置するのがよい。アダプタ172は、流れ室の形態をした流体チャネル、流体入口174及び流体出口176を有するのがよい。流体室は、チップ170のピラー178のサンプル頂面に接触する液体を収容している。流れ室内の液体は、水平方向に流れ、複数のサンプル表面に実質的に同時に接触する。フローセル (flow-cell) アダプタ172を用いることにより、分析物がある又は分析物の無い流体を迅速に多数のサンプル表面に導入することができる。ピラー178の側部への分析物の非特定の結合は、流体が主としてピラー178の頂部領域に接触するので最小に抑えられる。ピラー178のサンプル表面が流体に接触した後、干渉防止アダプタ172は、サンプル表面上のサンプルの特性を検出しながらチップ170に隣接したままでいることができる。

【0104】

外部装置（図示せず）、例えば光学装置を用いると、室を通って流れる物質とピラー178の頂面上の物質の化学的反応を検出することができる。例えば、光信号180をピラー178の表面上のサンプルに差し向けるのがよく、そして反射信号を検出して反応がサンプル表面のところで起きているかどうかを判定することができる。

【0105】

図31(a)は、別のアセンブリ実施形態を示している。図31(a)を参照すると、この実施形態は、ベース192を備えたチップ191を有しており、このベース192は、支持体196によって互いに分離されたトラフ198を有している。多数のピラー190が、トラフ198の底面上に位置している。ピラー190は各々、これを収納したトラフ198の深さDに実質的に等しい高さを有するのがよい。他の実施形態では、ピラーは、これらが収納されたトラフの深さDよりも小さい高さを有するのがよい。カバー194が、チップ191のベース192上に位置し、トラフ198は、ピラー190のサンプル表面に接触する流体、例えば液体又はガスを収容するのがよい。この例では、2つのトラフが設けられ、各トラフは互いに異なる流体を収容するのがよい。他の実施形態では、3以上又は1つのトラフが設けられる。例えば、或る実施形態では、1トラフに250（又はそれよりも多い）のピラーが設けられた6つ（又はそれよりも多い）のトラフが設けられる。

【0106】

図31(b)は、図31(a)に示すアセンブリ実施形態の平面図であり、トラフ198を構成する側壁は、見ることができず、線で示されている。流体をトラフ198の第1の端部のところでカバー194に設けられた流体入口197(a)を通して導入するのがよい。カバー194をディスペンサと考えることができる。というのは、流体はピラー190のサンプル表面上に小出しされているからである。次に、流体は、トラフ198を通して反対側の端部に流れ、そしてカバー194の流体出口197(b)から流出する。他の実施形態では、流体で入口（又は）流体出口をベース192に設けてもよい。流体がトラフ198を流れると、流体は、ピラー190のサンプル頂面及びこれらサンプル頂面のと

ころの物質に接触する。流体がピラー190のサンプル頂面に接触した後、サンプル頂面を分析すると、相互作用又は反応が起きたかどうかを判定することができる。分析は、カバー194をベース192に取り付けて、又は取り付けないで実施できる。

【0107】

図31(a)及び図31(b)に示す実施形態は、多くの利点を有している。例えば、上述の実施形態のうちの幾つかとは異なり、チップ191上のピラー190をディスペンサの穴に整列させる必要はない。流体を正確な位置合わせ又は整列段階を実施しないでピラー190のサンプル頂面に導入することができる。互いに異なる成分を含有した液体又はガスは、複数のサンプル表面に実施的に同時に接触することができる。したがって、例えば検定のような手順を例えば図31(a)及び図31(b)に示す実施形態を用いて迅速に行うことができる。

【0108】

上述のディスペンサとサンプルチップの組合せのうちの任意のものを単一のプロセスで一緒に利用することができる。例えば、例示の一実施形態では、受動弁を有するディスペンサ（例えば、図10～図17に示されている）を用いると、互いに異なる捕捉剤をサンプルチップのピラーの頂面上に付着させることができる。捕捉剤をピラーの頂面に結合した後、例えば図26～図30に示すディスペンサを用いて分析物含有液体を小出ししてこれら液体がピラーの頂面に結合された捕捉剤に接触するようにするのがよい。

【0109】

本明細書で用いた用語及び表現は、説明のためであって限定するものではなく、かかる用語及び表現の使用において、開示した特徴の均等例及びその一部を排除するものではなく、種々の設計変更が、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲内で想到できると考えられる。さらに、本発明の範囲から逸脱しないで、本発明の実施形態の任意の1以上の特徴を本発明の任意他の実施形態の任意の1以上の他の特徴と組み合わせることができる。例えば、図2～図6の具体的に説明したサンプル構造体の実施形態を、本発明の範囲から逸脱することなく図8～図31に示すアセンブリに使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1(a)】

マイクロピペット及びマイクロウェルプレートの断面図である。

【図1(b)】

マイクロピペット及びマイクロウェルプレートの断面図である。

【図2(a)】

ピラーを含むチップの断面図である。

【図2(b)】

ピラーを含むチップの断面図である。

【図3】

アフィニティ（親和性）構造体を有するピラーの断面図である。

【図4】

アフィニティ構造体を有するピラーの断面図である。

【図5】

アレイ状に配置されたピラーの斜視図である。

【図6(a)】

ピラーの断面図である。

【図6(b)】

ピラーの断面図である。

【図6(c)】

チップのベース上に設けることができる一タイプのピラーの斜視図である。

【図6(d)】

チップのベース上に設けることができる別のタイプのピラーの斜視図である。

【図6(e)】

チップのベース上に設けることができる別のタイプのピラーの斜視図である。

【図6(f)】

チップのベース上に設けることができる別のタイプのピラーの斜視図である。

【図6(g)】

チップのベース上に設けることができる別のタイプのピラーの斜視図である。

【図6 (h)】

チップのベース上に設けることができる別のタイプのピラーの斜視図である。

【図6 (i)】

ピラーの断面図である。

【図6 (j)】

ピラーの断面図である。

【図6 (k)】

ピラーの断面図である。

【図6 (l)】

流体通路が貫通しているピラーを備えたチップの断面図である。

【図7】

ディスペンサの斜視図である。

【図8】

チップ実施形態の斜視図である。

【図9】

アセンブリ実施形態の斜視図である。

【図10】

アセンブリ実施形態の断面図である。

【図11】

アセンブリ実施形態の断面図である。

【図12】

アセンブリ実施形態の断面図である。

【図13】

ピラーのサンプル表面上の液体サンプルの拡大図である。

【図14】

アセンブリ実施形態の断面図である。

【図15】

アセンブリ実施形態の断面図である。

【図16】

アセンブリ実施形態の断面図である。

【図17(a)】

凹状側面を有するピラーが設けられたチップを有するアセンブリ実施形態の断面図である。

【図17(b)】

凹状側面を有するピラーが設けられたチップを有するアセンブリ実施形態の断面図である。

【図17(c)】

凹状側面を有するピラーが設けられたチップを有するアセンブリ実施形態の断面図である。

【図17(d)】

凹状側面を有するピラーが設けられたチップを有するアセンブリ実施形態の断面図である。

【図18】

一形態のディスペンサの断面図である。

【図19】

別の形態のディスペンサの断面図である。

【図20】

別の形態のディスペンサの断面図である。

【図21】

別の形態のディスペンサの断面図である。

【図22】

別の形態のディスペンサの断面図である。

【図23】

別の形態のディスペンサの断面図である。

【図24】

アセンブリ実施形態の斜視図である。

【図25】

図24に示すアセンブリの実施形態の一部の切除斜視図である。

【図26】

アセンブリ実施形態の分解図である。

【図27】

図26に示すアセンブリ実施形態の一部の切除部分斜視図である。

【図28】

アセンブリ実施形態の分解図である。

【図29】

図28に示すアセンブリ実施形態の部分断面図である。

【図30】

図28に示すアセンブリ実施形態の部分断面図である。

【図31(a)】

アセンブリ実施形態の断面図である。

【図31(b)】

図31(a)に示すアセンブリ実施形態の平面図であり、トラフが単なる線で示されている図である。

【図1(a)】

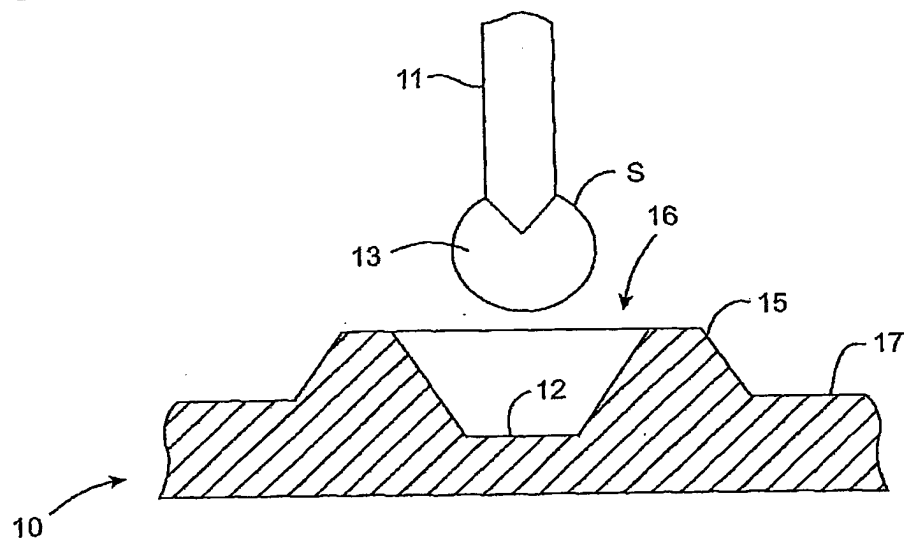


FIG. 1(a)

【図1 (b)】

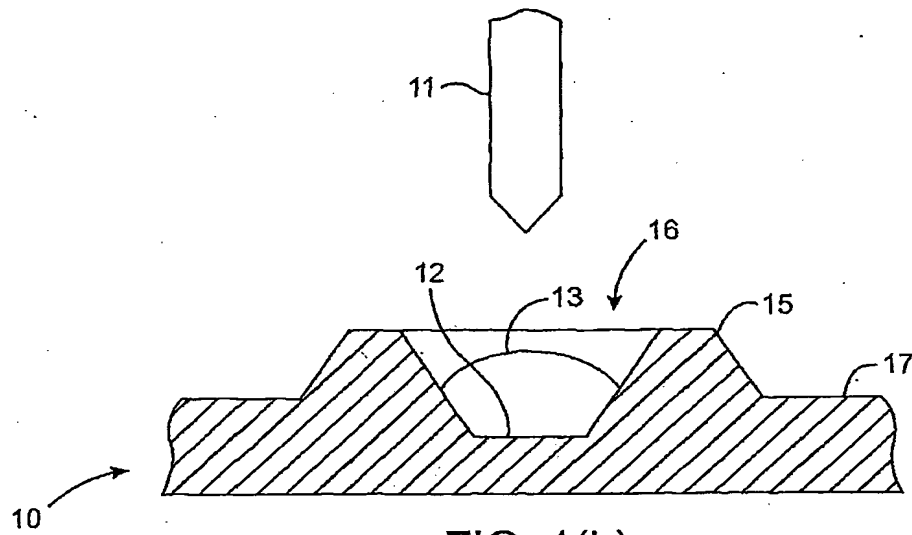


FIG. 1(b)

【図2 (a)】

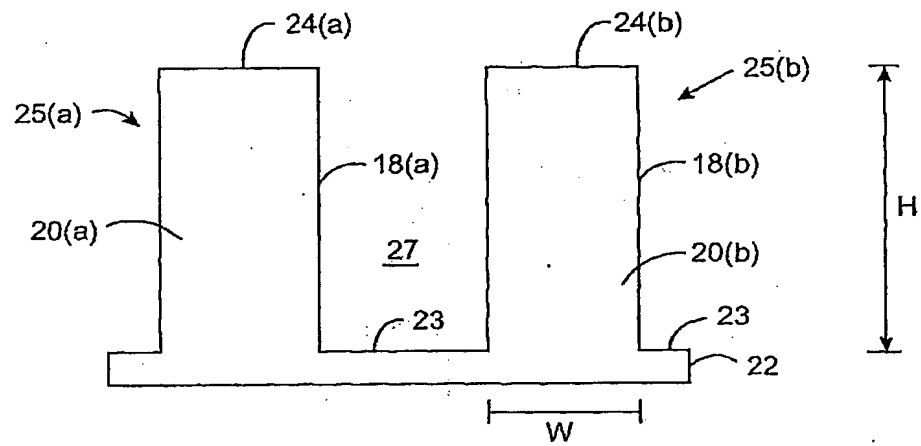


FIG. 2(a)

【図2(b)】

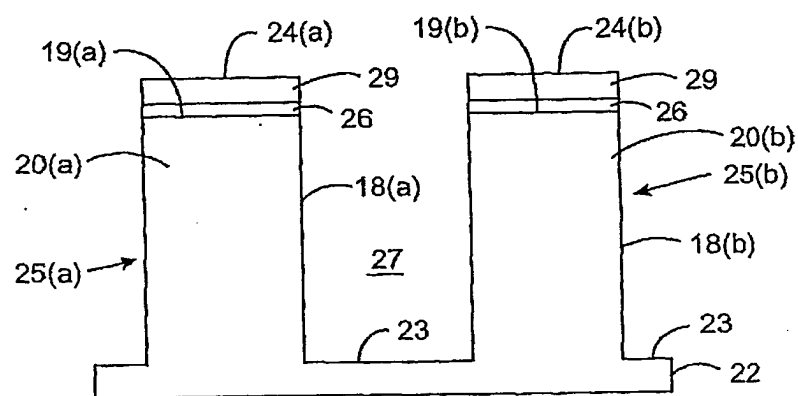


FIG. 2(b)

【図3】

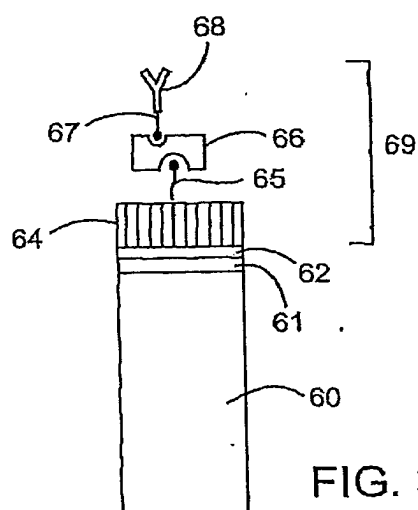


FIG. 3

【図4】

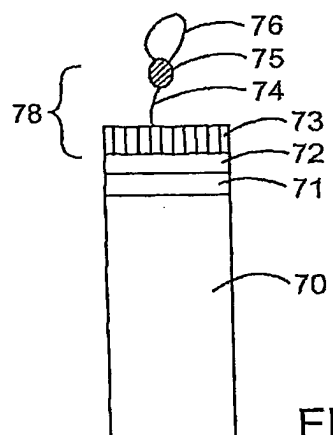


FIG. 4

【図5】

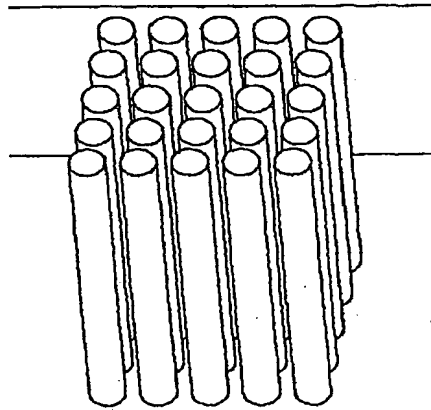
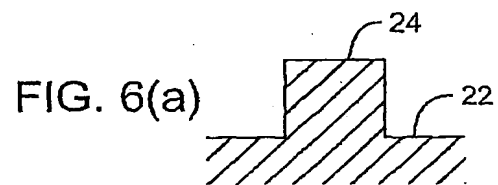
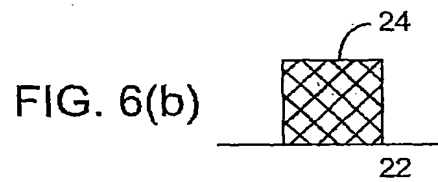


FIG. 5

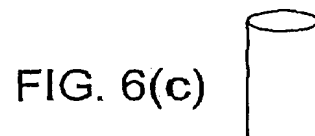
【図6 (a)】



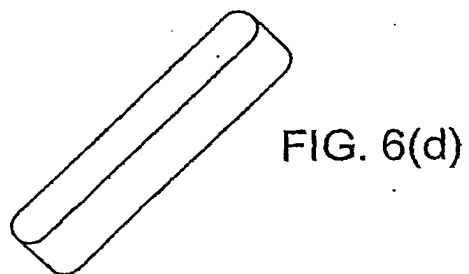
【図6 (b)】



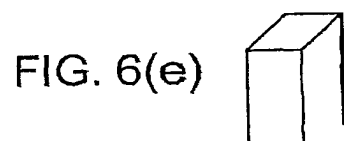
【図6 (c)】



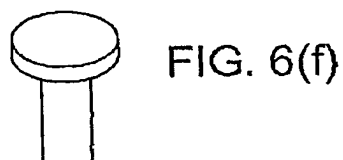
【図6 (d)】



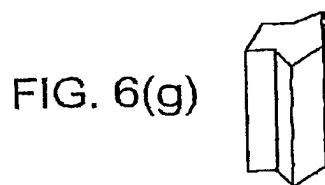
【図6 (e)】



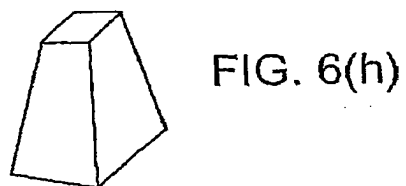
【図6 (f)】



【図6 (g)】



【図6 (h)】



【図6(i)】

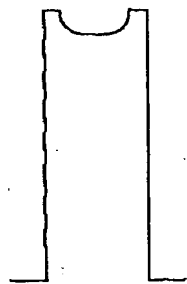


FIG. 6(i)

【図6(j)】

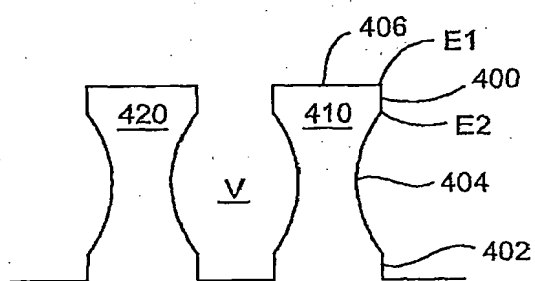


FIG. 6(j)

【図6(k)】

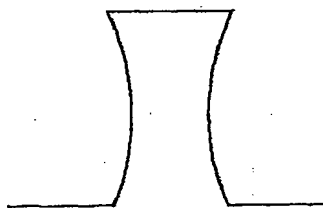


FIG. 6(k)

【図6(1)】

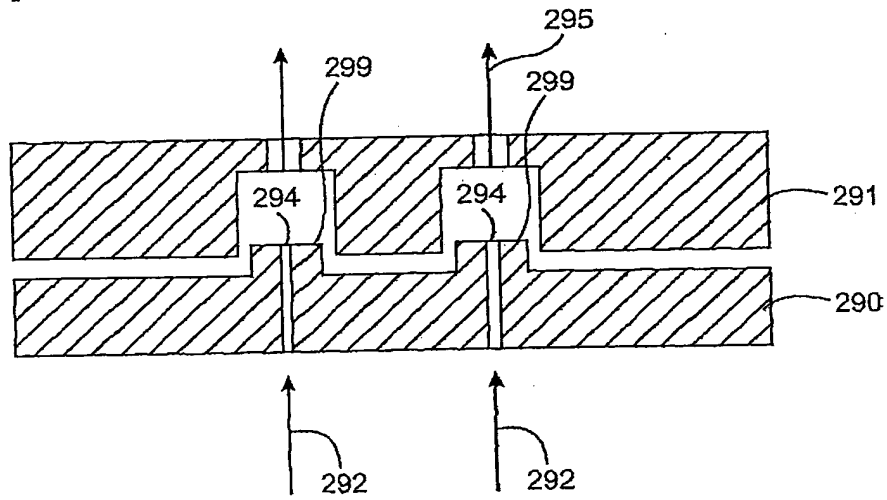
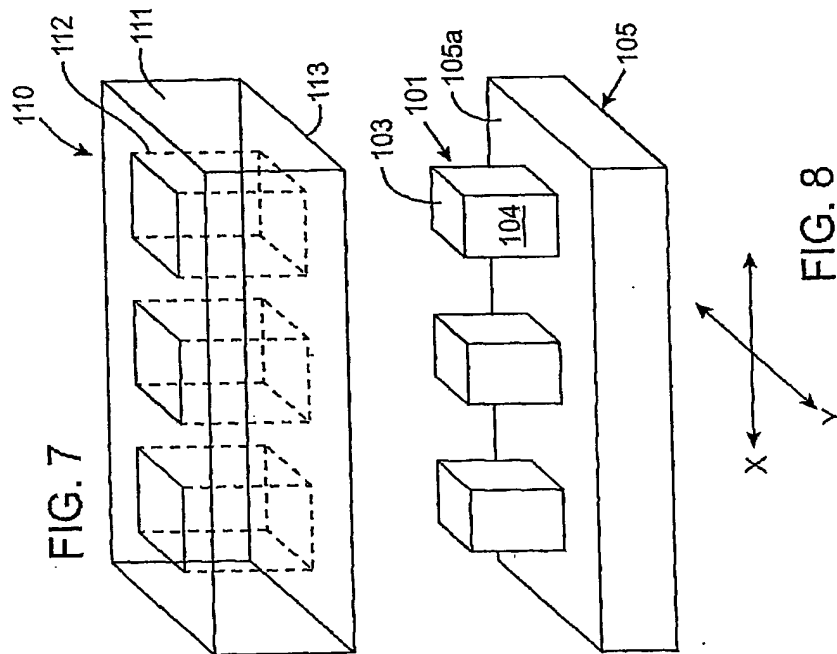
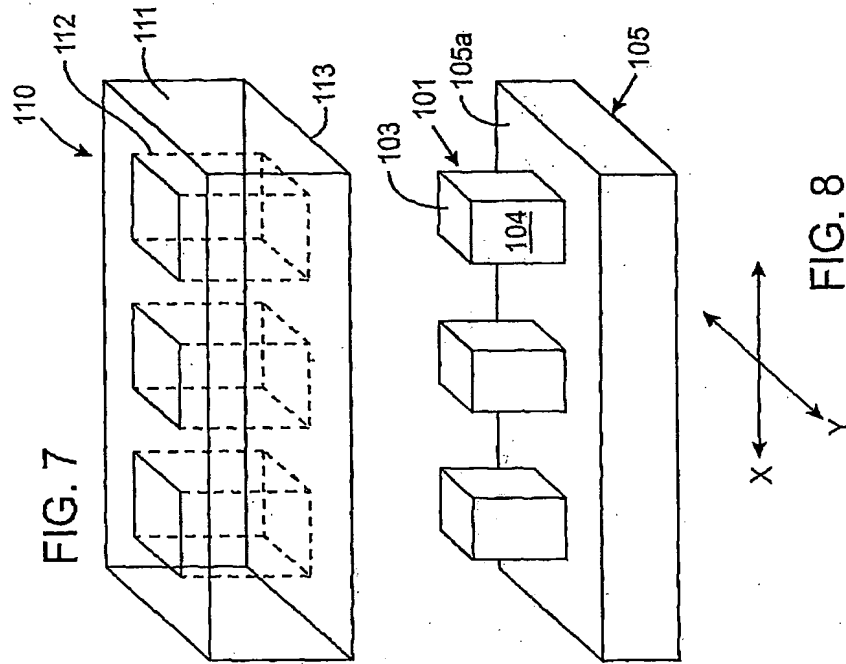


FIG. 6(I)

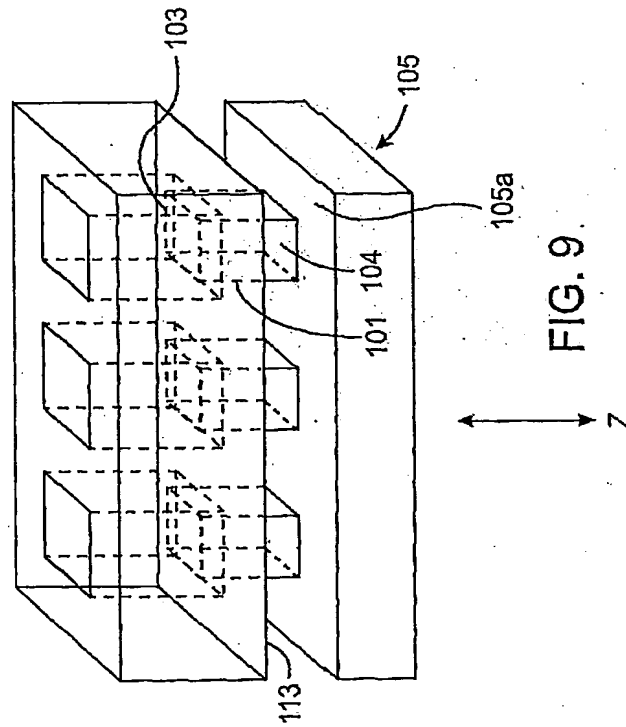
【図7】



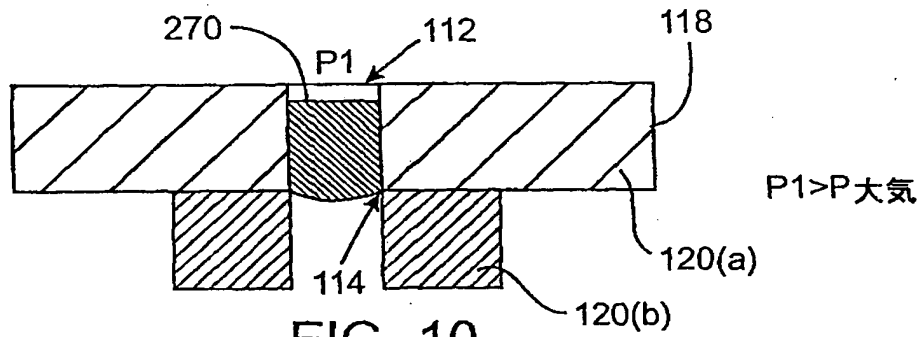
【図8】



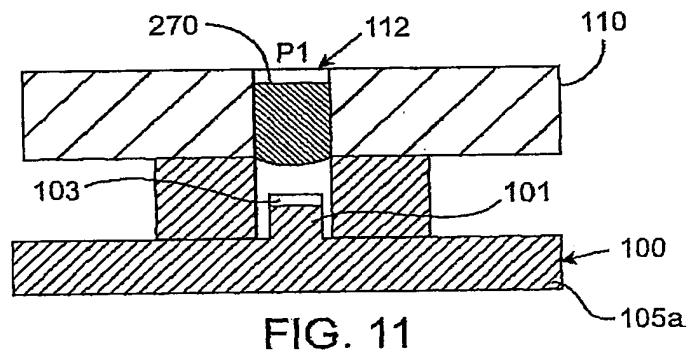
【図9】



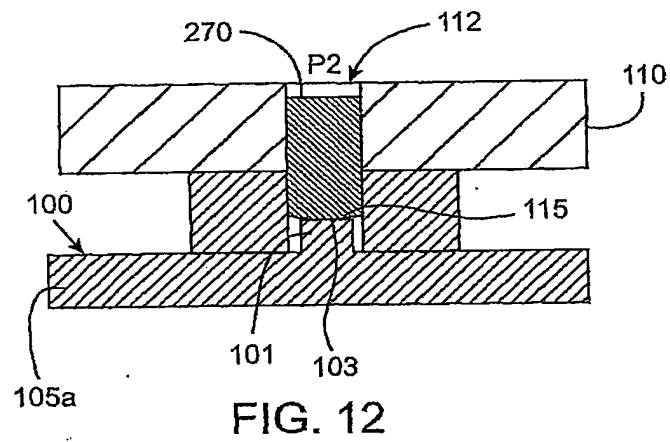
【図10】



【図11】



【図12】



【図13】

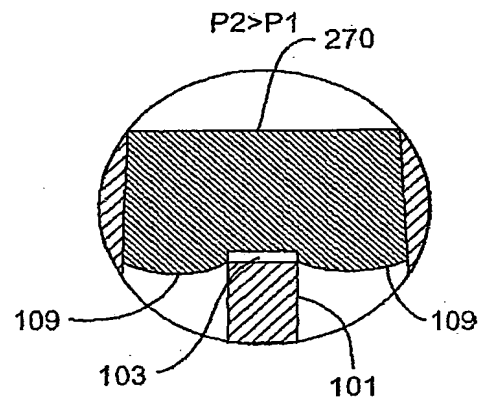


FIG. 13

【図14】

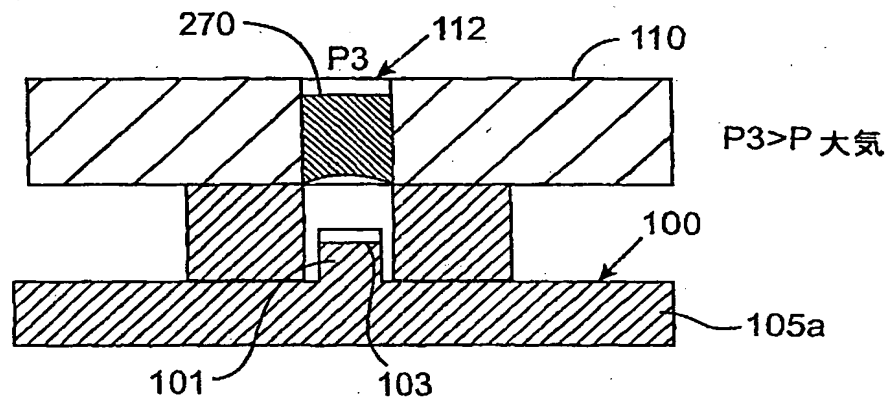


FIG. 14

【図15】

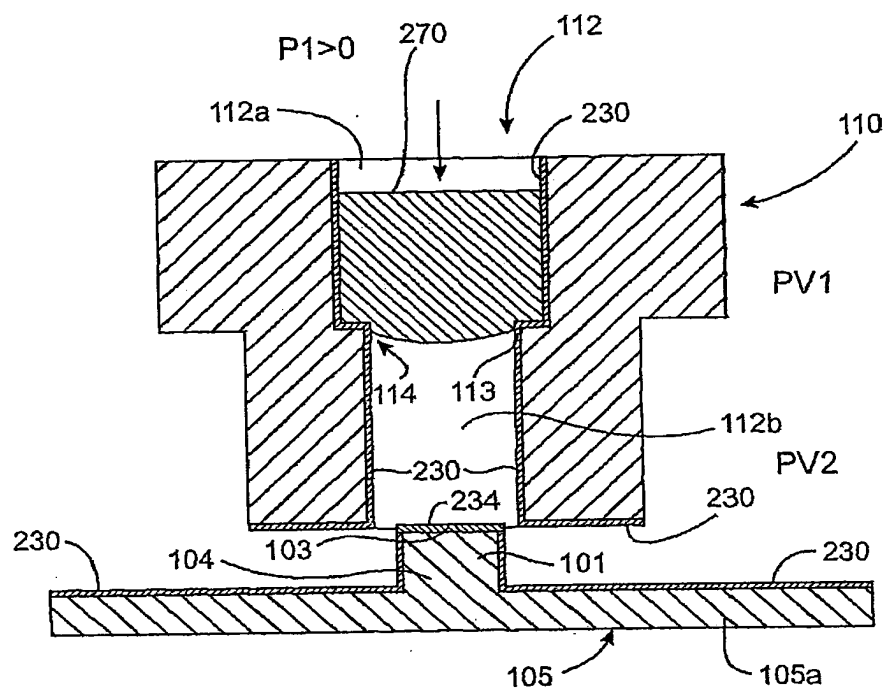


FIG. 15

【図16】

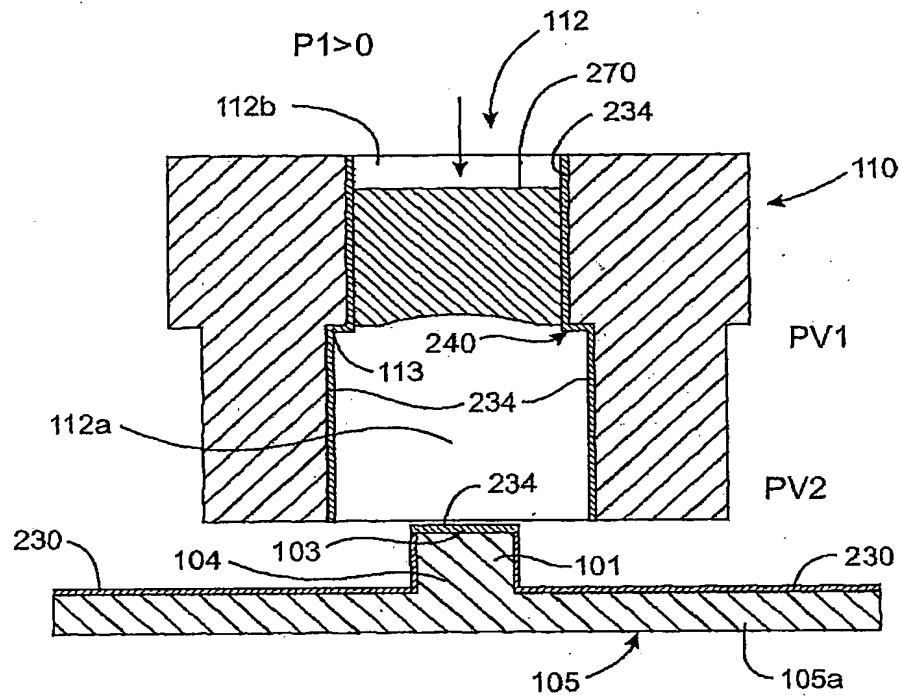


FIG. 16

【図17(a)】

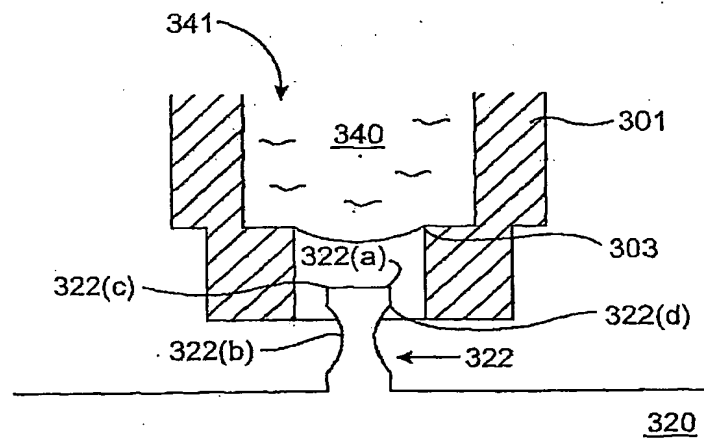


FIG. 17(a)

【図17(b)】

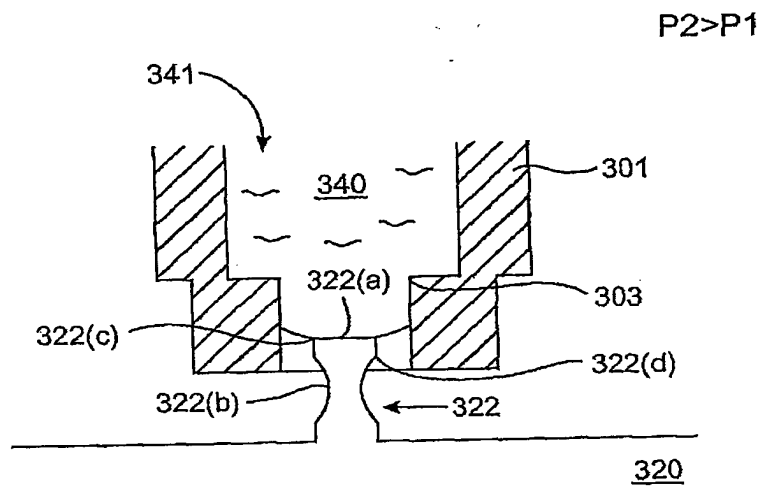


FIG. 17(b)

【図17(c)】

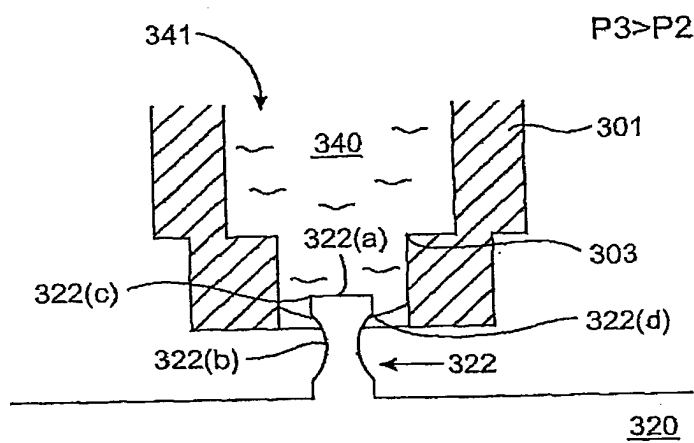


FIG. 17(c)

【図17(d)】

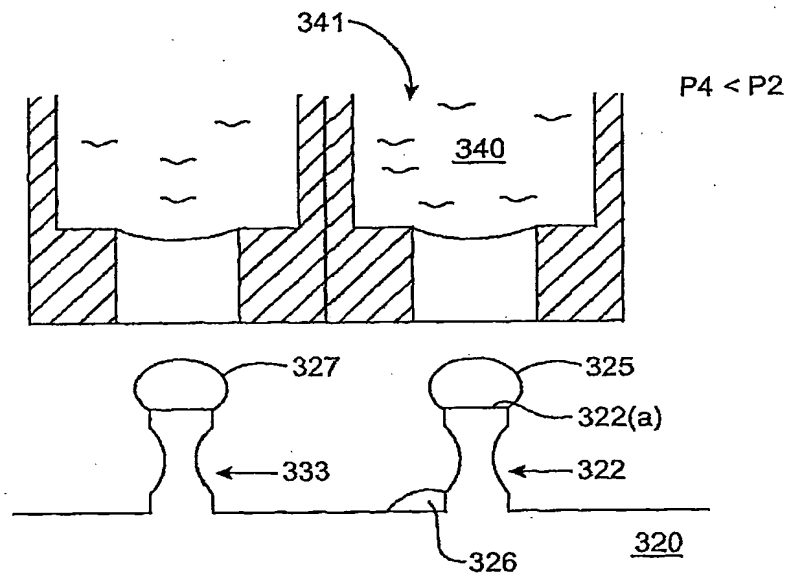


FIG. 17(d)

【図18】

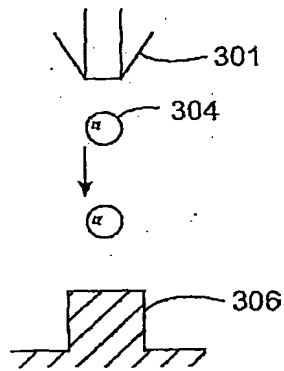


FIG. 18

【図19】

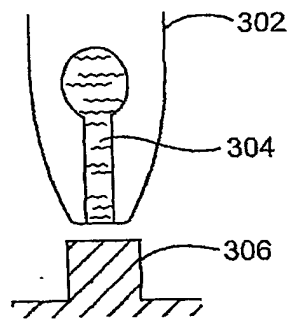


FIG. 19

【図20】

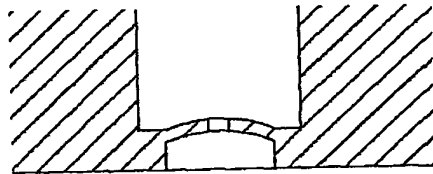


FIG. 20

【図21】

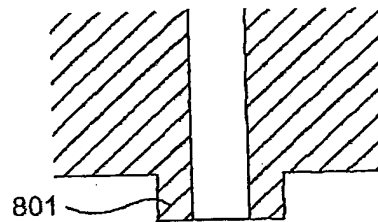


FIG. 21

【図22】

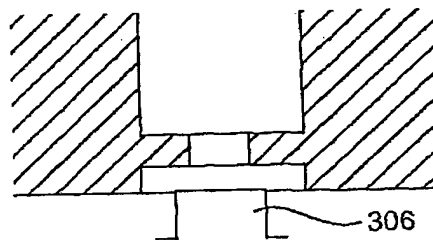


FIG. 22

【図23】

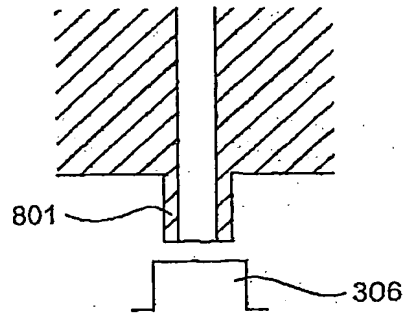


FIG. 23

【図24】

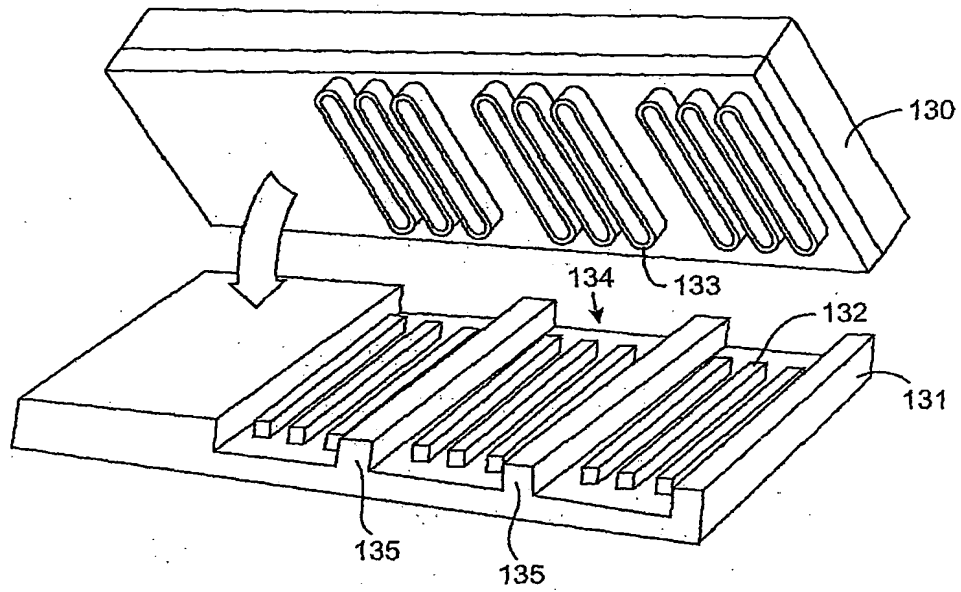


FIG. 24

【図25】

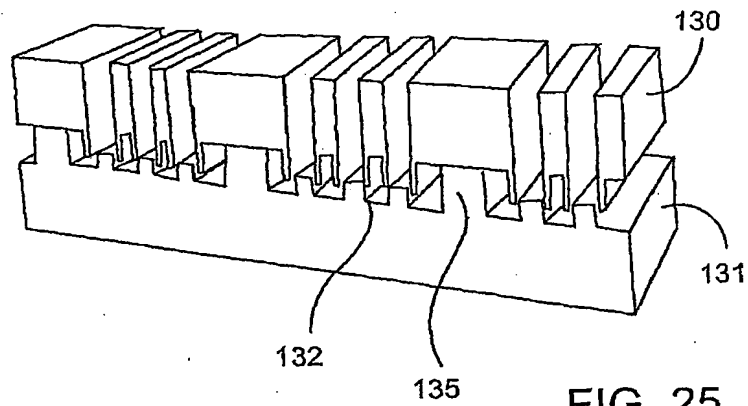
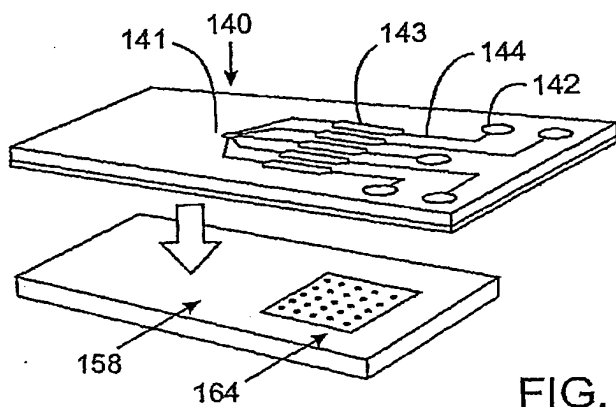
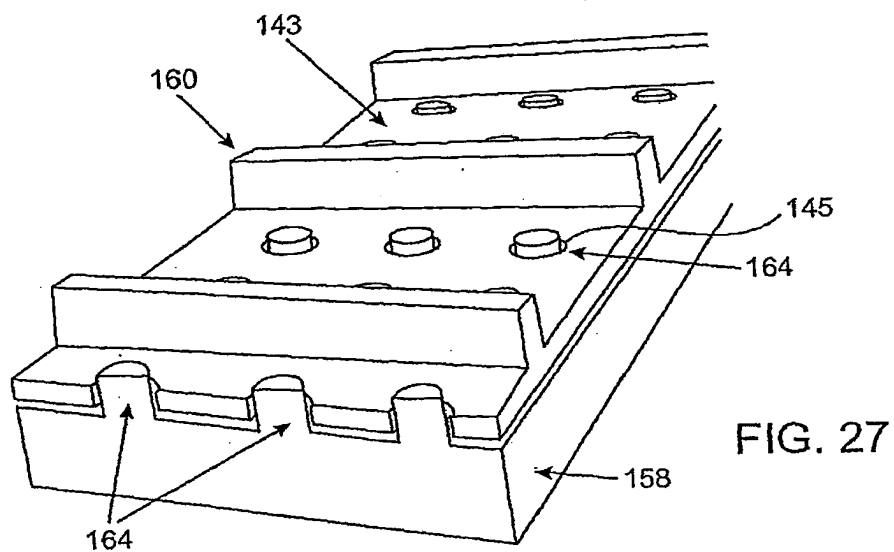


FIG. 25

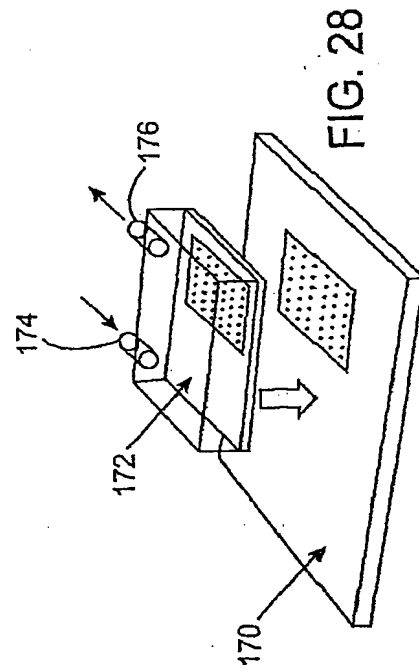
【図26】



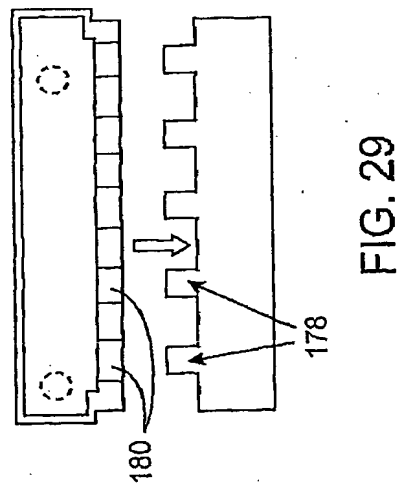
【図27】



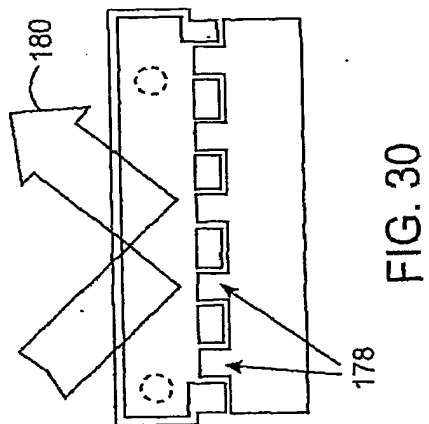
【図28】



【図29】



【図30】



【図31(a)】

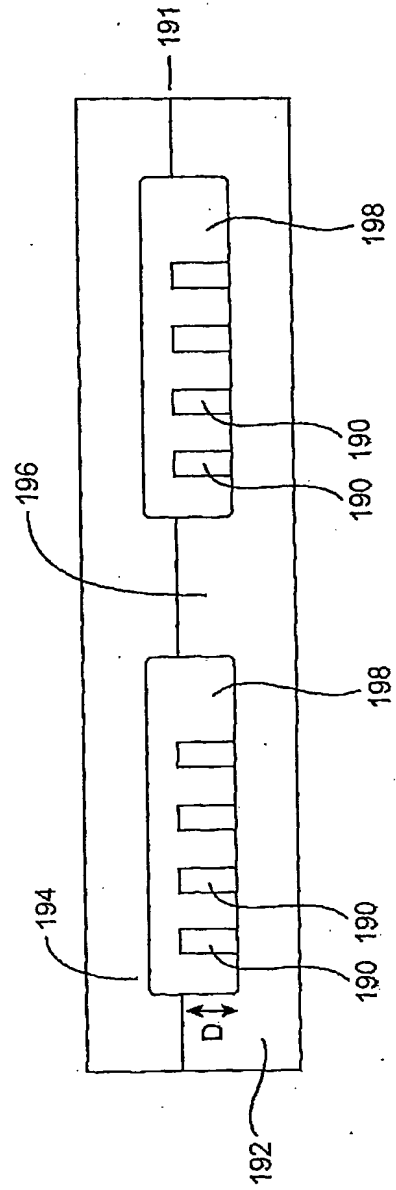


FIG. 31(a)

【図31(b)】

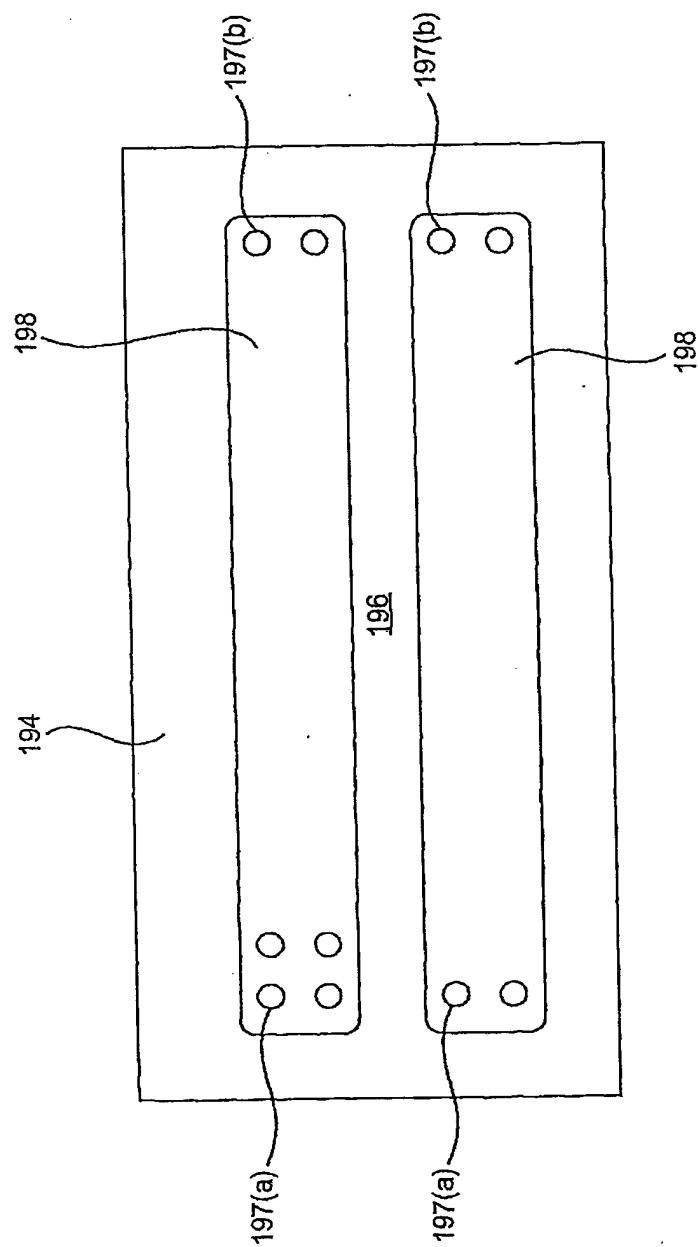


FIG. 31(b)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/05966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12M 1/18 US CL : 422/102 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/102,100,101,61:436/45-46:435/288.4,305.3 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched none Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 6,097,097 A (HIROSE) 01 AUGUST 2000, see figs. 4 and 5	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier documents published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 MAY 2001		Date of mailing of the international search report 18 JUN 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer LYLE A. ALEXANDER Telephone No. 703-308-0661 Jean Proctor Paralegal Specialist

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/05966

B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

EAST

SEARCH TERMS: chip, pillar, automated analysis, (raised or projected) with surface, sample with projections, microfluidic, sample with card, nibs

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ワグナー ピーター

アメリカ合衆国 カリフォルニア州

94002 ベルモント ヴィレッジ コート

2211 アpartment # 7

(72)発明者 ノック ステファン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州

94062 レッドウッド シティー グレン

ウッド アベニュー 3625

Fターム(参考) 2G058 AA09 CC00 ED19 GB10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)